

Aus der
Klinik für Anästhesiologie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Perfluorokarbonelimination
während partieller
Flüssigkeitsbeatmung isolierter Rattenlungen
in offenen und geschlossenen
Beatmungssystemen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Christian Timm Wilms

2007

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Der Dekan:

gez.: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg

Referent:

gez.: Prof. Dr. med. Stephan A. Loer, M. Sc.

Korreferent:

gez.: Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

Meinen Eltern
und
meinen Brüdern

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Hypothesen

1.1	Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorokarbonen - Therapieoption bei respiratorischer Insuffizienz	1
1.2	Experimentelle Effekte einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung	4
1.3	Klinische Anwendungen der partiellen Flüssigkeitsbeatmung	5
1.4	Pulmonale Elimination der Perfluorokarbonate	6
1.5	Hypothesen	7

2 Material und Methoden

2.1	Isolierte Rattenlungen	11
2.2	Beatmungssystem und Beatmungsparameter	11
2.3	Messgrößen	14
2.4	Versuchsprogramm	15
2.5	Versuchsgruppen	16
2.6	Statistik	18

3 Ergebnisse

3.1	Volumenänderung nach Instillation der Perfluorokarbonate	20
3.2	Eliminationshalbwertszeiten	23
3.3	Perfluorokarbonelimination der verschiedenen Beatmungssysteme über einen Zeitraum von 12 Stunden	23
3.4	Perfluorokarboneliminationszeiten der verschiedenen Beatmungssysteme unter Berücksichtigung des intrapulmonalen Perfluorokarbonvolumens	27
3.5	Beatmungsdrücke und Compliance	31

4	Diskussion	33
4.1	Methodenkritik	33
4.1.1	Perfusion, Innervation und Lymphdrainage der untersuchten Lungen	33
4.1.2	Menge der instillierten Perfluorokarbone	34
4.1.3	Eigenschaften des verwendeten Perfluorokarbons FC-77	35
4.1.4	Beatmungsunabhängige Verluste an Perfluorokarbonen	35
4.1.5	Messung der Elimination der Perfluorokarbone	35
4.1.6	Positionierung der Lungen während der Versuche	36
4.1.7	Extrathorakale Beatmung der Lungen	36
4.1.8	Lungenpräparate	37
4.1.9	Versuchstemperatur	37
4.2	Interpretation der Ergebnisse	37
4.2.1	Reduktion der Perfluorokarbonelimination im geschlossenen Beatmungssystem	39
4.2.2	Reduktion der Perfluorokarbonelimination im offenen Beatmungssystem mit H&M Exchanger und Kohlendioxidabsorber	40
4.2.3	Reduktion der Perfluorokarbonelimination im geschlossenen Beatmungssystem mit H&M Exchanger und Kohlendioxidabsorber	42
4.2.4	Beatmungsdrücke und Compliance	42
4.3	Schlussfolgerungen	43
5	Zusammenfassung	47
6	Literaturverzeichnis	49

Einleitung

1.1. Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorokarbonen - Therapieoption bei respiratorischer Insuffizienz

Perfluorokarbone (PFC) sind Kohlenstoffverbindungen, bei denen die Wasserstoffatome vollständig durch Fluoratome bzw. bei Perflubron durch ein zusätzliches Bromatom substituiert wurden [1, 26]. Die Dichte dieser Verbindungen ist annähernd doppelt so hoch wie die von Wasser oder Blut. Sie können im Vergleich zu Wasser physikalisch wesentlich mehr Sauerstoff und Kohlendioxid (CO₂) lösen und haben eine ausgesprochen niedrige Oberflächenspannung (Tabelle 1) [26]. Aufgrund ihrer besonderen physikochemischen Eigenschaften können Säugetiere die Perfluorokarbone über längere Zeit atmen (Abbildung 1).



Abbildung 1: Das klassische Experiment einer Perfluorokarbonatmung wurde erstmals 1966 von Clark und Golan in Science beschrieben und inzwischen für unterschiedliche Spezies und Tauchzeiten wiederholt. In dem dargestellten Versuch wird eine Ratte in Perfluorokarbonlösung getaucht und atmet diese Flüssigkeit. Oberhalb der Perfluorokarbone schwimmen Fische im wesentlich leichteren Wasser, das sich nicht mit dem Perfluorokarbon vermischt [5, 69].

Physikochemische Eigenschaften der Perfluorokarbone

Eine Studie von Clark und Golan [5] (Abbildung 1) rief ein reges Interesse an den Perfluorokarbonen und ihren physikochemischen Eigenschaften hervor (Tabelle 1). Von besonderer Bedeutung für den medizinischen Einsatz im Rahmen einer Flüssigkeitsbeatmung ist ihre Fähigkeit, große Mengen an Sauerstoff und Kohlendioxid (CO₂) zu binden. Sie besitzen ein hohes spezifisches Gewicht, sind hydrophob und mischen sich nicht mit wässrigen Lösungen [1, 7, 13, 50, 60]. Sie weisen eine ausgesprochen niedrige Oberflächenspannung und einen hohen Spreitungskoeffizienten auf. Dies bedeutet, dass sie große Flächen (z. B. das Alveolarepithel) benetzen können [1, 26].

Tabelle 1: Physikochemische Eigenschaften verschiedener Perfluorokarbone [26]

	Wasser	FC-77*	FC-75**	FC-3280	Perflubron
Chemische Formel	H ₂ O	C ₈ F ₁₆ O	C ₈ F ₁₈ /C ₈ F ₁₆ O	C ₈ F ₁₈	C ₈ F ₁₇ Br
Molekulargewicht [Dalton]	18	416	420	438	499
Siedepunkt [°C]	100	97	102	102	143
Dichte [bei 25 °C; g/ml]	1	1.78	1.78	1.76	1.93
Viskosität [bei 25 °C; Zentistoke]	1	0.8	0.82	0.8	1.1
Dampfdruck [bei 37 °C; mm Hg]	48	85	63	51	11
Oberflächenspannung [bei 25 °C; dyne/cm]	72	15	15	15	18
Löslichkeit von O ₂ [bei 25 °C; ml O ₂ /100 ml Flüssigkeit]	3	50	52	48	53
Löslichkeit von CO ₂ [bei 25 °C; ml CO ₂ /100 ml Flüssigkeit]	57	198	160	176	210

* In der vorliegenden Dissertation wurde FC-77 verwendet

** Isomerengemisch

Perfluorokarbone sind chemisch und biologisch inert. Die festen Kohlenstoff-Fluor-Verbindungen können durch kein biologisches System gelöst werden und so werden sie im Wesentlichen unverändert über die Lungen abgeatmet [1, 4, 10, 51]. Ihre Halbwertszeit in der Atmosphäre liegt bei über 1000 Jahren, ihr Treibhauseffektpotential ist um den Faktor 5000 höher als das des Kohlendioxids oder der Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe (FCKW) [4, 11]. Industriell

werden die Perfluorokarbonate für kosmetische Zwecke, als FCKW-freies Kühlmittel und in Isolatoren genutzt [1, 26]. In die Medizin haben sie durch Nutzung während einer vollständigen oder partiellen Flüssigkeitsbeatmung Einzug gefunden.

Vollständige Flüssigkeitsbeatmung

Die intrapulmonale Anwendung der Perfluorokarbonate erfolgt entweder als vollständige ("total liquid ventilation", TLV) oder als partielle Flüssigkeitsbeatmung ("partial liquid ventilation", PLV). Tabelle 2 fasst die Unterschiede dieser zwei Methoden zusammen.

Bei einer vollständigen Flüssigkeitsbeatmung wird der gesamte Luftraum mit Perfluorokarbonen gefüllt. Da sich die Austauschfläche zwischen der Gas- und der Flüssigkeitsphase außerhalb des Körpers befindet, sind für diese Beatmungsverfahren aufwändige Flüssigkeitsrespiratoren erforderlich [26].

Partielle Flüssigkeitsbeatmung

Im Gegensatz zur vollständigen Flüssigkeitsbeatmung wird während einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung lediglich die funktionelle Residualkapazität mit Perfluorokarbonlösung gefüllt. Die Flüssigkeit breitet sich nach intratrachealer Instillation über die gesamte Lunge aus, die mit einem herkömmlichen Respirator und üblichen Beatmungsgasen beatmet wird. Diese Beatmungsform wurde zu Beginn als „Perfluorocarbon-associated gas exchange“ bezeichnet [12, 26, 31].

Tabelle 2: Hauptunterschiede zwischen vollständiger (TLV) und partieller Flüssigkeitsbeatmung (PLV)

- | | |
|--|--|
| ▪ Luftraum vollständig mit Perfluorokarbonen befüllt | ▪ Perfluorokarbonate ersetzen die funktionelle Residualkapazität |
| ▪ Spezieller Flüssigkeitsrespirator | ▪ Konventioneller Respirator |
| ▪ Schnittstelle von PFC/Gas extrakorporal | ▪ Schnittstelle von PFC/Gas intrapulmonal |

1.2. Experimentelle Effekte einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung

Eine Vielzahl tierexperimenteller Studien bei akut geschädigten Lungen zeigte günstige Effekte auf den pulmonalen Gasaustausch und die Atemwegscompliance insbesondere in Kombination mit einem positiven end-expiratorischen Atemwegsdruck (PEEP) [28, 41, 52, 67]. Atelektatische Bezirke geschädigter Lungen lassen sich besser rekrutieren und hierdurch der transpulmonale Shuntfluss verringern [10, 29, 33, 41-43, 52, 54, 67, 68]. Zudem lassen sich durch die gleichzeitige Applikation von Antibiotika mit Perfluorokarbonen die intrapulmonalen Wirkspiegel dieser Pharmaka erhöhen und sie wirken entzündungshemmend [6, 17, 19, 25-27, 40, 45, 53, 56, 61, 66]. Auch lassen sich wässrige Lösungen (z.B. Lungenödem, Aspirat), die sich auf den hydrophoben Perfluorokarbonen sammeln, absaugen. Letztlich scheint die partielle Flüssigkeitsbeatmung sogar Schäden, die bei konventioneller Langzeitbeatmung auftreten können, zu reduzieren [10, 52]. Tabelle 3 listet die verschiedenen experimentell untersuchten Anwendungsgebiete der partiellen Flüssigkeitsbeatmung auf.

Tabelle 3: Experimentell untersuchte Anwendungsgebiete der partiellen Flüssigkeitsbeatmung

- Acute respiratory distress syndrome (ARDS) [14, 20-22, 32, 33]
- Acute lung injury (ALI) [10, 21, 26, 29, 54, 67, 68]
- Atemnotsyndrom bei Neugeborenen [15, 16, 26, 32, 64]
- Salzsäureaspiration [37, 41-43, 45]
- Antibiotikatransport in atelektatische Lungenareale [6, 25, 66]
- Hypothermieinduktion [18, 23, 65]

1.3. Klinische Anwendungen der partiellen Flüssigkeitsbeatmung

Greenspan et al. setzten 1989 zum ersten Mal Perfluorokarbone erfolgreich in der Therapie eines respiratorisch insuffizienten Frühgeborenen ein, bei welchem eine konventionelle Beatmungstherapie keine Besserung ergeben hatte [16]. Ein Jahr später berichtete die gleiche Arbeitsgruppe über die Anwendung der partiellen Flüssigkeitsbeatmung bei drei Frühgeborenen mit gleicher Symptomatik, bei der konventionelle Beatmungstechniken auch keinen Fortschritt erbrachten. In diesen Fällen verbesserte sich die Compliance und in zwei Fällen auch die arterielle Sauerstoffsättigung [15].

Seit 1995 wurden in Kanada und den USA klinische Studien zur partiellen Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorokarbonen an Patienten aller Altersgruppen durchgeführt [14, 20-22, 29, 32, 48]. Die bisherigen wesentlichen Ergebnisse dieser Studien waren, dass sich sowohl der Gasaustausch als auch die Atemwegscompliance der geschädigten Lungen verbessern ließen. Hierdurch wurde die Erwartung geweckt, dass die Flüssigkeitsbeatmung eine vielversprechende Option in der Behandlung akuter respiratorischer Insuffizienzen werden würde. Unter diesem Aspekt veröffentlichten Merrit und Heldt 1996 im New England Journal of Medicine ein Editorial unter der Überschrift "Partial Liquid Ventilation - The Future is now" [39], das sich auf eine Untersuchung von Frühgeborenen mit respiratorischer Insuffizienz bezog [32]. In dieser Studie verbesserte sich nach endotrachealer PFC-Applikation die Oxygenierung des Blutes, die inspiratorische O₂-Konzentration konnte gesenkt werden und sowohl die arterielle CO₂-Spannung als auch die Compliance der Lungen normalisierten sich innerhalb eines Tages. Diese Publikation belebte das klinische und experimentelle Interesse an der partiellen Flüssigkeitsbeatmung weiter.

In den letzten Jahren zeigte sich jedoch, dass hinsichtlich des Nutzens einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung eine Diskrepanz zwischen den experimentellen Ergebnissen einerseits und klinischen Untersuchungen andererseits besteht. Arnold kommt daher 1999 in seinem Editorial „Partial liquid breathing: More questions than answers“ [2] zu dem Ergebnis, dass trotz der zahlreichen Studien zur partiellen Flüssigkeitsbeatmung immer noch mehr offene Fragen als gesicherte Indikationen bestehen. Auch zwei aktuelle Metaanalysen

kommen zu dem Schluss, dass man aufgrund der bisherigen klinischen Untersuchungen zur partiellen Flüssigkeitsbeatmung diese weder ablehnen noch empfehlen kann, so dass ihre zukünftige Bedeutung noch offen ist [8, 9].

1.4. Pulmonale Elimination der Perfluorokarbone

Während einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung werden die applizierten Perfluorokarbone bronchial eliminiert [10, 24, 34, 36, 59] und müssen daher repetitiv oder kontinuierlich substituiert werden, um eine konstante intrapulmonale Füllung und damit auch therapeutische Wirkung aufrechtzuerhalten [34, 37]. Nur ein geringer Teil durchdringt die alveolokapilläre Membran und wird in intra- und extrathorakalen Lymphknoten gespeichert [4, 10, 51]. Die Geschwindigkeit der Elimination hängt von zahlreichen Faktoren ab (Tabelle 4), insbesondere vom Dampfdruck des verwendeten Perfluorokarbons, vom Atemminutenvolumen, vom instillierten Flüssigkeitsvolumen und von der intrapulmonalen Verteilung der Perfluorokarbone. Ein weiterer wesentlicher Faktor ist die Höhe des positiven end-expiratorischen Atemwegdruckes (PEEP).

Tabelle 4: Determinanten der Elimination von Perfluorokarbonen

- Dampfdruck des Perfluorokarbons [58]
- Tidalvolumen und Atemfrequenz [24, 34]
- Positiver end-expiratorischer Druck (PEEP) [24, 28, 36]
- Instilliertes Perfluorokarbonenvolumen [34, 62]
- Intrapulmonale Verteilung der Flüssigkeit [62]
- Beatmungsdrücke [34]
- Lagerung des Patienten (waagrecht/aufrecht) [10]
- Atemwegstemperatur [58]
- Länge der Beatmungszeit [34]
- Häufigkeit der Reinstillation von PFC [62]

1.5. Hypothesen

Elimination in Analogie zu den volatilen Anästhetika

Die Perfluorokarbonate verhalten sich bei einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung mit einem herkömmlichen Respirator analog zu den gasförmigen (volatilen) Inhalationsanästhetika. Diese werden in den inspiratorischen Schenkel offener Beatmungssysteme eingeleitet und als Abluft über den expiratorischen Schenkel abgeleitet. Die erneute Zuführung der Beatmungsgase und Anästhetika erfolgt wiederum über den inspiratorischen Schenkel aus einem Reservoir. Da bei diesen Systemen sowohl die Beatmungsgase als auch die Anästhetika verloren gehen, werden bei teuren volatilen Anästhetika halbgeschlossene Beatmungssysteme verwendet. In diesen werden die Gase in einem Kreissystem nach Extraktion von CO₂ und Zugabe von O₂ zum Patienten zurückgeführt. Dadurch lässt sich ihr Verbrauch und die Kosten für die Beatmungsgase und Anästhetika deutlich senken.

Perfluorokarbonate sind ebenfalls volatile Substanzen. Nach Instillation in flüssiger Phase gehen sie aufgrund ihres hohen Dampfdruckes bereits bei Zimmertemperatur in eine gasförmige Phase über und werden in offenen Beatmungssystemen aus der Lunge ausgewaschen. Neben den Kosten der Perfluorokarbonate, die aufgrund ihres Verlustes bei Verwendung in einem offenen Beatmungssystem entstehen, müssen des weiteren die unter 1.1. beschriebenen negativen Einflüsse der Perfluorokarbonate auf die Umwelt bedacht werden. Weitaus wichtiger ist aber die Problematik der Notwendigkeit der Redosierung der Perfluorokarbonate, welche durch ihre Elimination aus der Lunge entsteht. Sie ist von großer Bedeutung, um das Volumen der instillierten Perfluorokarbonate im therapeutischen Bereich zu halten. Außerdem ist jede Redosierung mit einer Dekonnection der Beatmungsschläuche und Unterbrechung der Beatmung des Patienten verbunden. Das Optimum würde ein einmaliges Instillieren und Beatmen des Patienten ohne Unterbrechung darstellen.

Um Perfluorokarbonate in der intensivmedizinischen Betreuung von Patienten effektiv nutzen zu können, stellt sich somit die Frage nach einer Methode, durch

welche der Verlust der Perfluorokarbonate vermindert werden kann und die Redosierungsintervalle verlängert werden können.

Elimination bei Beatmung mit einem geschlossenen Beatmungssystem

In der vorliegenden Dissertation wird die Hypothese überprüft, dass sich durch Verwendung eines geschlossenen Beatmungssystems während einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung die Elimination der Perfluorokarbonate deutlich reduzieren lässt. Grundlage für diese Hypothese ist, dass sich innerhalb eines geschlossenen Raumes, aus dem weder Gase entweichen noch eindringen können, bei konstanter Temperatur ein Gleichgewicht einstellt. Als bald die Luft eines Systems mit der gasförmigen Phase einer Flüssigkeit (z.B. Perfluorokarbonen) gesättigt ist, verdampfen ebenso viele Moleküle an der Oberfläche der Flüssigkeit wie gleichzeitig an ihr kondensieren und wieder in die flüssige Phase über gehen. Das bedeutet, dass sich in einem geschlossenen System ein Gleichgewicht einstellt, das sich nicht mehr oder nur noch geringfügig ändert.

Diese Vorgänge werden auch bei Beatmung mit Perfluorokarbonen erwartet, so dass sich ihre Elimination bei Verwendung in einem geschlossenen Beatmungssystem im Vergleich zu einem offenen Beatmungssystem signifikant verringern sollte.

Elimination unter Verwendung eines CO₂-Absorbers

Kohlendioxidabsorber extrahieren CO₂ aus dem abgeatmeten Gasgemisch anästhesierter Patienten, so dass dieses Gasgemisch mit dem geringst möglichen Risiko einer Hyperkapnie zurückgeatmet werden kann. Sie werden in Form eines Granulats verwendet und besitzen eine großporige Oberfläche.

Da Perfluorokarbonate verdampfen und in eine gasförmige Phase übergehen, ist es denkbar, dass sie ebenfalls extrahiert werden. Deshalb wurde der Frage nachgegangen, ob sie bei Sättigung des Absorbers mit Perfluorokarbonen an diesem kondensieren und in der Lunge verbleiben, wodurch die Elimination der Perfluorokarbonate verringert werden sollte.

Elimination unter Verwendung eines Wärme- und Feuchtigkeitsaustauschers (Heat & Moisture Exchanger)

Bei Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher handelt es sich um eine Komponente in Beatmungssystemen, die in den Beatmungstubus integriert ist und Feuchtigkeit und Wärme aus abgeatmeten Gasgemischen extrahiert, während die Atemgase ungehindert passieren können. Sobald dieser Austauscher gesättigt ist, kondensiert die Feuchtigkeit der Atemluft an ihm und es wird eine physiologische Luftfeuchtigkeit in der Lunge aufrecht erhalten, so dass sie nicht austrocknet [46].

Daraus folgt die Hypothese, dass Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher auf gleichem Wege die gasförmigen Perfluorokarbene zurückhalten, ihre Elimination reduzieren und das Perfluorokarbonvolumen in der Lunge aufrecht erhalten.

Elimination unter Verwendung der Kombination eines geschlossenen Beatmungssystems mit CO₂-Absorber und Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher

Bei dieser Konstellation wird die Hypothese untersucht, dass die Kombination dazu führt, dass sich die Reduktionsraten jeder einzelnen Komponente addieren und sich somit die Elimination der Perfluorokarbene maximal verringern lässt.

Zusammenfassend sollen die folgenden Hypothesen überprüft werden:

1. Durch Verwendung eines geschlossenen Beatmungssystems lässt sich die Geschwindigkeit der Elimination der Perfluorokarbene im Vergleich zu einem offenen Beatmungssystem effektiv reduzieren.
2. Durch Verwendung eines Kohlendioxidabsorbers wird ebenfalls die Geschwindigkeit der Elimination der Perfluorokarbene im Vergleich zu einem offenen Beatmungssystem verringert.

3. Auch ein Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher verringert die Geschwindigkeit der Elimination der Perfluorokarbene im Vergleich zu einem offenen Beatmungssystem.
4. Die Kombination eines geschlossenen Beatmungssystems mit CO₂-Absorber und Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher verringert die Elimination der Perfluorokarbene über das Maß der einzelnen Komponenten hinaus.

Material und Methoden

2.1. Isolierte Rattenlungen

Die folgenden Untersuchungen wurden mit Genehmigung der Tierschutzkommission der Bezirksregierung Düsseldorf an isolierten Rattenlungen (Wistar, ♂, adult, Gewicht 390 ± 51 g) durchgeführt. Die Versuchstiere stammten aus der Tierhaltung der Tierversuchsanstalt der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und wurden unter Standardfutter und Wasser ad libitum aufgezogen. Sie wurden durch eine intraperitoneale Injektion von 500 mg Thiopental (Trapanal[®], Byk Gulden, Konstanz, Deutschland) pro Kilogramm Körpergewicht (KG) tief anästhesiert. Nach Eröffnung des Halses durch einen Längsschnitt und Freilegung der Trachea wurde diese mobilisiert und unterhalb des Larynx durchtrennt. Anschließend wurde das Tier sternotomiert, sein Thorax eröffnet und die Rippen teilweise reseziert. Beide Lungenflügel, Trachea und Herz wurden vorsichtig mobilisiert und en bloc herausgetrennt. Dabei wurde insbesondere darauf geachtet, die Pleura viszeralis der Lunge nicht zu verletzen. Die Trachea wurde mit einer Kunststoffkanüle (Vasofix[®]; 18G, 3 cm Länge, B. Braun AG, 34209 Melsungen, Deutschland) intubiert und die Lunge an dieser Kanüle durch Ligaturen befestigt. Der Tubus mit Schlauchsystem wurde in einer Stabhalterung gelagert und die Lunge vertikal eingehängt. Um die Lunge vor Austrocknung zu schützen, wurde sie mit einer perfluorokarbonundurchlässigen Zelofanfolie (Frischhaltefolie, PLUS, Mühlheim, Deutschland) locker bedeckt.

2.2. Beatmungssystem und Beatmungsparameter

Vor Beginn der Versuchsreihen wurden sämtliche Komponenten des Beatmungssystems auf Undurchlässigkeit für Perfluorokarbone überprüft. Dazu wurden sowohl das Schlauchsystem samt Tubus als auch ein mit Zelofanfolie verschlossenes Gefäß mit 5 Millilitern Perfluorokarbonen befüllt und gewogen.

Nach vierundzwanzig Stunden wurde das Gewicht des Schlauchsystems und des Gefäßes erneut überprüft. Da die Gewichtsabnahme weniger als 0,01 Gramm betrug, wurden die Komponenten als perfluorokarbonundurchlässig betrachtet.

Die isolierten Lungen wurden mit einem Kleintierbeatmungsgerät (Harvard Respirator, Modell 683, Small Animal Ventilator; Harvard Apparatus, South Natick, MA, USA) beatmet. Dazu wurden zwischen In- und Expirationsschlauch ein Y-Stück angebracht, das den Luft zu- und abführenden Schenkel des Beatmungstubus darstellte. An dieses Y-Stück wurde die Trachealkanüle samt Zuspritzstutzen angebracht, mit welcher die isolierten Lungen intubiert worden waren. Die Expirationsluft wurde über den Luft abführenden Teil des Y-Stückes zum Beatmungsgerät zurückgeführt und dort entweder in die Atmosphäre (Beatmung im offenen System) ab- oder in die Frischgaszufuhr des Beatmungsgerätes eingeleitet (Beatmung im geschlossenen System, Abbildung 2). Die Länge und damit das Volumen der Schläuche wurde weder innerhalb der Versuchsgruppen noch zwischen den jeweiligen Versuchsreihen variiert, um das Gasvolumen in den Beatmungssystemen konstant zu halten.

Während des Versuchs wurden die isolierten Rattenlungen mit einem Tidalvolumen von 10 ml/kg Körpergewicht und einer Frequenz von 40/Minute beatmet. Das Inspirations- zu Expirationsverhältnis betrug 1:1 (Tabelle 5).

Tabelle 5: Beatmungsparameter der isolierten Rattenlungen während der Flüssigkeitsbeatmung

Atemfrequenz	40/Minute
Atemzugvolumen	10ml/kg KG
PEEP	0 cm H ₂ O
FiO ₂	0,21
Inspiration/Expiration	1:1

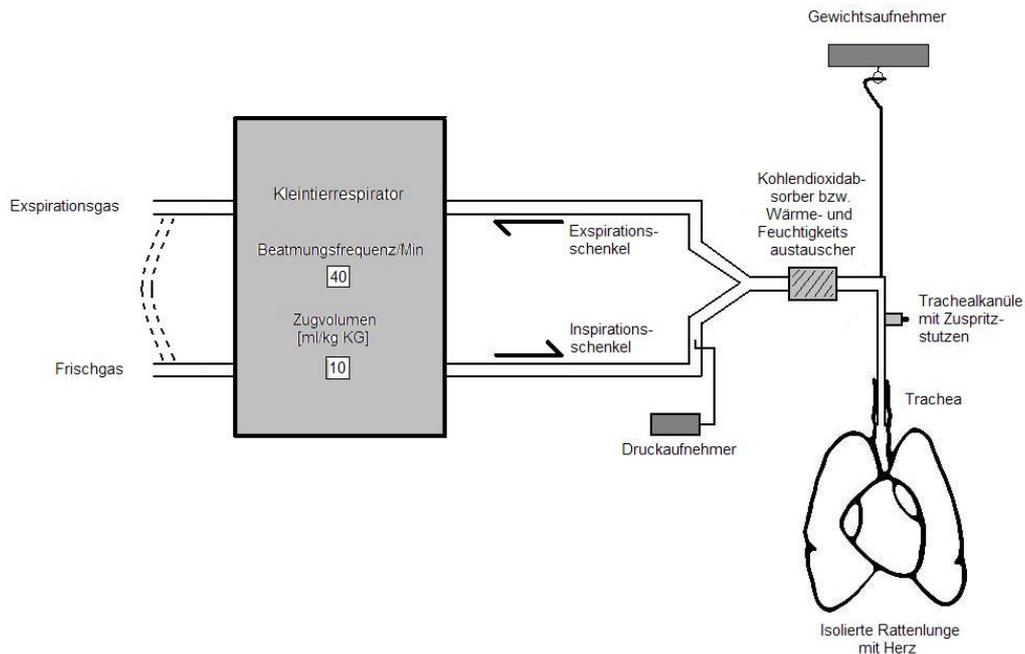


Abbildung 2: Die isolierten und über den Zuspritzstutzen der Trachealkanüle mit Perfluorokarbonen befüllten Rattenlungen wurden ex situ mit einem Kleintierrespirator beatmet. Die Elimination der Perfluorokarbonate wurde mit einem Gewichtsaufnehmer, in den die Lungen eingehängt wurden, anhand der Gewichtsänderung über die Zeit registriert. Ein Druckaufnehmer im inspiratorischen Schenkel registrierte die Beatmungsdrücke, zwischen Y-Stück und Trachealkanüle wurden der Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher und der CO₂-Absorber integriert. Indem der Expirations-schenkel des Beatmungssystems mit dem Inspirationsschenkel verbunden wurde, konnte ein geschlossenes Beatmungssystem hergestellt werden.

2.3. Messgrößen

Elimination der Perfluorokarbone

Zur Messung der Elimination der Perfluorokarbone wurde das Y-Stück in die Messfeder eines Gewichtsaufnehmers (Modell FT03; Astro Med Inc., Grass Instrument Division, W. Warwick, RI, USA) eingehängt, welches gravimetrisch die Veränderung des Gewichtes der befüllten Lunge maß. Das in die Lungen instillierte Volumen an Perfluorokarbonen betrug 10 ml/kg Körpergewicht. Der Gewichtsaufnehmer weist laut Hersteller die folgenden Spezifikationen auf: Auflösung maximal 25000:1, Abweichung < 50 mg/h, Stabilität $\pm 1\%$.

Beatmungsdrücke und Compliance

Im Inspirationsschenkel des Beatmungssystems wurden nahe dem Y-Stück kontinuierlich die Beatmungsdrücke über ein Elektromanometer (P23 ID; Statham, Gould, Oxnard, CA, USA) gemessen. Die Atemwegscompliance wurde aus dem Quotienten von Tidalvolumen und Atemwegspitzendruck berechnet:

$$C_{(\text{Compliance})} = V / \Delta P_{tm}$$

V stellt das Tidalvolumen und ΔP_{tm} die transmural über das Lungengewebe gemessene Druckdifferenz zwischen Alveolarraum und Umgebung dar.

Umgebungstemperatur

Über ein digitales Thermometer (Traceable[®]; Fisher Scientific, Springfield, NJ 07081, USA) wurde über die gesamte Dauer des Versuches die umgebende Temperatur gemessen. Alle Versuche wurden bei einer Raumtemperatur von $22,4 \pm 0,6^\circ\text{Celsius}$ durchgeführt.

Nullpunkt und Eichung

Das Gewicht der isolierten, mit Plastikfolie bedeckten und nicht mit Perfluorokarbonen befüllten Lungen wurde als Nullpunkt für die Gewichtsbe-

stimmung festgelegt. Zur Registrierung der Elimination der Perfluorokarbone wurde die Gewichtsänderung der Lungen nach Befüllen mit PFC und folgender Beatmung über die Zeit verwendet. Vor jedem Versuch wurde der Gewichtsaufnehmer mittels eines definierten Gewichtes (2 g) geeicht, das in die Messfeder des Gewichtsaufnehmers eingehängt wurde. Die Eichung der Beatmungsdrücke erfolgte mittels eines Druckeichgerätes (Typ 367; Hugo Sachs Elektronik, 79232 March-Hugstetten, Deutschland), als Referenzpunkte dienten der atmosphärische Druck als neutraler Atemwegsdruck und ein Druck von +20 cm H₂O. Im Anschluss an die Eichung wurden die Lungen entsprechend des Gewichtes des Spendertieres mit 10 ml Perfluorokarbonen/kg KG über den Zuspitzstutzen der Trachealkanüle befüllt.

Registrierung

Die Signale des Gewichtsaufnehmers und des Druckwandlers wurden über einen Verstärker und Datenwandler (Powerlab/8SP, ADInstruments, Colorado, USA) auf einen Personalcomputer aufgespielt und offline analysiert.

2.4. Versuchsprogramm

Ausschlusskriterien

Die präparierten Lungen wurden an den Beatmungskreislauf angeschlossen und kurzzeitig mit einem Atemwegsdruck von +20 cm H₂O beatmet, bis alle sichtbaren Atelektasen rekrutiert waren. Zugleich wurde visuell kontrolliert, dass beide Lungenflügel gleichmäßig beatmet wurden. Es wurden ausschließlich Lungen ohne Anzeichen eines Verlustes von Beatmungsgasen oder Perfluorokarbonen in die Untersuchungen aufgenommen. Lungen, die Luft verloren, wenn die Beatmung in der Inspiration gestoppt wurde (erkennbar an einer Abnahme des Atemwegsdruckes), oder solche, bei denen sich Perfluorokarbone in der sie umgebenden Zelofanfolie sammelten, wurden ausgeschlossen.

Es wurden insgesamt 13 Ratten aus den Versuchsreihen ausgeschlossen und die Ergebnisse verworfen.

Beatmungszeitraum

Nach Überprüfung der Lungen auf Pleurarisse und Perfluorokarbonverlust wurden sie per Los randomisiert und mit den oben beschriebenen Beatmungseinstellungen beatmet. Die Beatmung wurde über einen Zeitraum von zwölf Stunden durchgeführt. In jenen Fällen, in denen die Perfluorokarbonate vor Ablauf der zwölf Stunden vollständig eliminiert worden waren, wurde die Beatmung früher beendet.

2.5 Versuchsgruppen

Kontrollgruppen

Als Kontrolle wurden Lungen untersucht, die sowohl unbefüllt beatmet ($n = 4$) als auch mit 10 ml Perfluorokarbonen/kg Körpergewicht befüllt an das Beatmungssystem angeschlossen, jedoch nicht beatmet wurden ($n = 4$). Ziel war es, zu eruieren, wie hoch die beatmungsabhängigen Verluste an Wasser aus dem Lungengewebe und die beatmungsunabhängigen Verluste an Perfluorokarbonen aus der Lunge sind. Hierzu wurden die Lungen an den Gewichtsaufnehmer angeschlossen und über einen Zeitraum von sechs Stunden die Gewichtsänderungen und die Beatmungsdrücke aufgezeichnet.

Beatmung im offenen System

In dieser Gruppe ($n = 6$) wurden alle Lungen mit 10 ml Perfluorokarbonen/kg Körpergewicht befüllt und in einem offenem System ohne CO_2 -Absorber oder Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher beatmet.

Beatmung im offenen System mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher

In dieser Gruppe ($n = 6$) wurde ein Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher (Gibeck Humid-Vent[®] Micro+ 3,5, Hudson RCI, Temecula, CA, USA, Abbildung 3) zwischen Tubus und Y-Stück eingesetzt und die Lungen wurden mit 10 ml Perfluorokarbonen/kg Körpergewicht befüllt und beatmet.



Abbildung 3: Der in dieser Dissertation verwendete Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher [70]. Er wurde zwischen Y-Stück und Trachealkanüle integriert, so dass sämtliche In- und Expirationsluft ihn passiert. Der obere weiße Teil stellt den als Austauscher wirksamen Bestandteil dieses Modells dar.

Beatmung im offenen System mit CO₂-Absorber

In dieser Gruppe (n = 6) wurde ein Sodalime-CO₂-Absorber (3 Gramm, Drägersorb[®] 800 Plus, Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) zwischen Tubus und Y-Stück integriert. Dieser besteht aus Calcium- und Natriumhydroxid und zu geringem Maße aus Ethylviolett als Farbindikator. Sämtliche Lungen dieser Versuchsreihe wurden ebenfalls mit 10 ml Perfluorokarbonen/kg Körpergewicht befüllt und beatmet.



Abbildung 4: Der in dieser Dissertation verwendete Kohlendioxidabsorber [71]. Er wurde in den Beatmungstubus zwischen Y-Stück und Trachealkanüle integriert, so dass sämtliche In- und Expirationsluft ihn passierte.

Beatmung im geschlossenen System

In dieser Versuchsgruppe (n = 6) wurden die Lungen mit 10 ml Perfluorokarbonen/kg Körpergewicht befüllt und in einem geschlossenen System beatmet, ohne dass in das geschlossene Beatmungssystem ein CO₂-Absorber oder ein Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher integriert war.

Beatmung im geschlossenen System mit integriertem CO₂-Absorber und Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher

In dieser Gruppe (n = 6) wurden die Lungen mit 10 ml Perfluorokarbonen/kg Körpergewicht befüllt und in einem geschlossenen Beatmungssystem in Verbindung mit einem oberhalb der Trachealkanüle in das Beatmungssystem integrierten CO₂-Absorber und Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher beatmet.

2.6. Statistik

Für die deskriptive Analysen der Ergebnisse sind alle Daten als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die Eliminationshalbwertszeiten der Perfluorokarbone sind in Stunden angegeben. Als Halbwertszeit wurde jeweils der Zeitpunkt festgelegt, zu dem exakt die Hälfte des initial instillierten Perfluorokarbonvolumens abgeatmet worden waren. Die Eliminationshöhe ist in ml/kg KG/h angegeben und errechnet sich aus der Differenz des intrapulmonalen Perfluorokarbonvolumens zweier aufeinanderfolgender Messpunkte im Abstand von einer Stunde. Die Eliminationszeit errechnet sich aus dem Zeitraum, in dem 1 ml der pro Kilogramm Körpergewicht instillierten Perfluorokarbone eliminiert wurde. Die Messpunkte ergeben sich aus der Füllung der Lungen mit Perfluorokarbonen. Diese ist in ml/kg Körpergewicht angegeben. Die auftretenden Beatmungsdrücke sind in der Einheit cm H₂O ausgezeichnet worden.

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels Microsoft[®] Excel 2002 (Microsoft Corporation, Washington, USA), die statistische Berechnung wurde mit Prism 4.0, GraphPad Software, San Diego, CA, USA, durchgeführt.

Die Ergebnisse der Kontrollversuche wurden dem Friedmann-Test unterzogen und nach Dunn für multiple Vergleiche korrigiert. Die Ergebnisse der übrigen Versuche wurden mit einer einfaktoriellen ANOVA mit Bonferroni-Korrektur überprüft. Ein α -adjustierter p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Ergebnisse

3.1. Volumenänderung nach Instillation der Perfluorokarbone

Nach Instillation von 10 ml PFC/kg KG registrierte der Gewichtsaufnehmer einen Anstieg des Gewichts der isolierten Rattenlungen, das sich mit einsetzender Beatmung in annähernd linearer Weise verringerte, bis wieder der Ausgangswert erreicht wurde. Abbildung 5 zeigt die Originalregistrierung eines Versuchs im offenen Beatmungssystem ohne Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher oder Kohlendioxidabsorber (-o-).

Die Volumenänderungen der verschiedenen Versuchsreihen über einen Zeitraum von zwölf Stunden zeigt Abbildung 6. In der ersten Kontrollgruppe wurde die Gewichtsänderung herangezogen, da die Lungen dieser Gruppe nicht mit Perfluorokarbonen befüllt worden waren. Es zeigte sich, dass ihr Gewicht um $0,1 \pm 0,001$ g/h abnahm. Da keine Perfluorokarbone instilliert wurden, fand in dieser Gruppe keine Elimination statt.

In der zweiten Kontrollgruppe wurden die Lungen mit Perfluorokarbonen befüllt, jedoch nicht beatmet. Das Volumen der in die Lungen instillierten Perfluorokarbone nahm um $0,14 \pm 0,03$ ml/kg KG/h ab.

Bei Beatmung mit einem offenen System kehrte das Gewicht aller mit PFC befüllten Lungen innerhalb von 5 Stunden in annähernd linearer Weise zum Ausgangswert zurück.

Dagegen kehrte das instillierte Volumen der Lungen, die mit Perfluorokarbonen befüllt waren und die mit einem offenen Beatmungssystem in Kombination mit einem Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher oder einem Kohlendioxidabsorber beatmet wurden, in dem untersuchten Zeitraum von 12 Stunden nicht zum Nullpunkt zurück.

Ebenso verhält es sich in den Versuchsreihen, in denen die Lungen mit Perfluorokarbonen befüllt und mit einem geschlossenen Beatmungssystem ohne oder mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher und Kohlendioxidabsorber

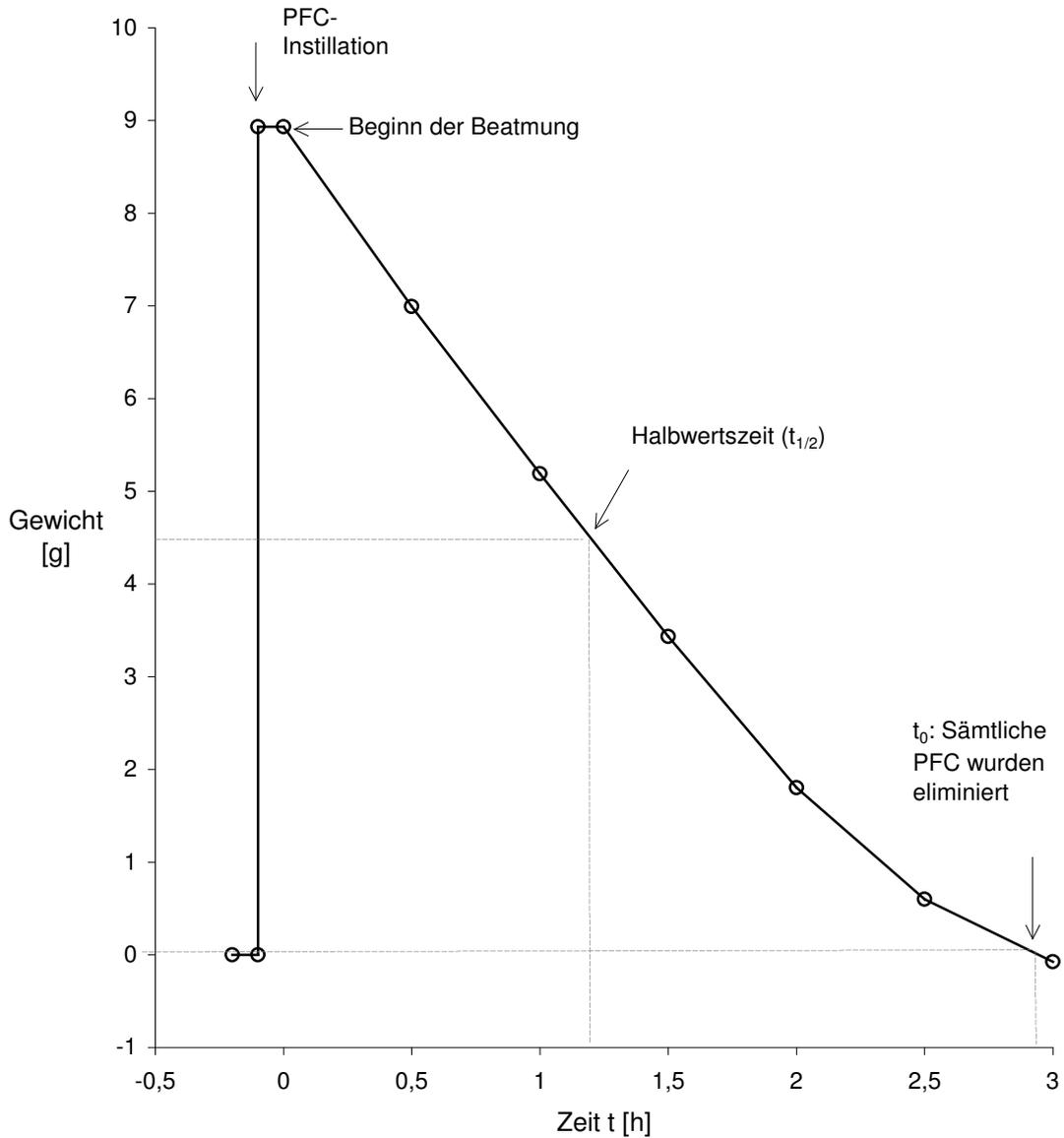


Abbildung 5: Originalregistrierung einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung mit einem offenen Beatmungssystem. Nach Einhängen der Lunge in den Gewichtsaufnehmer wurde dieser auf Null zurückgesetzt, so dass nur das Gewicht der eingefüllten PFC registriert wurde. Nach Instillation der PFC (10 ml/kg KG) wurde eine rapide Gewichtszunahme aufgezeichnet (↓), die bei Einsetzen der Beatmung (←) annähernd linear abnimmt. Die Bestimmung der Halbwertszeit ($t_{1/2}$) erfolgte zu jenem Zeitpunkt, als exakt die Hälfte der PFC eliminiert worden waren (↓). Zum Zeitpunkt t_0 waren sämtliche PFC ausgewaschen und der Nullpunkt der Messung wurde wieder erreicht (↓).

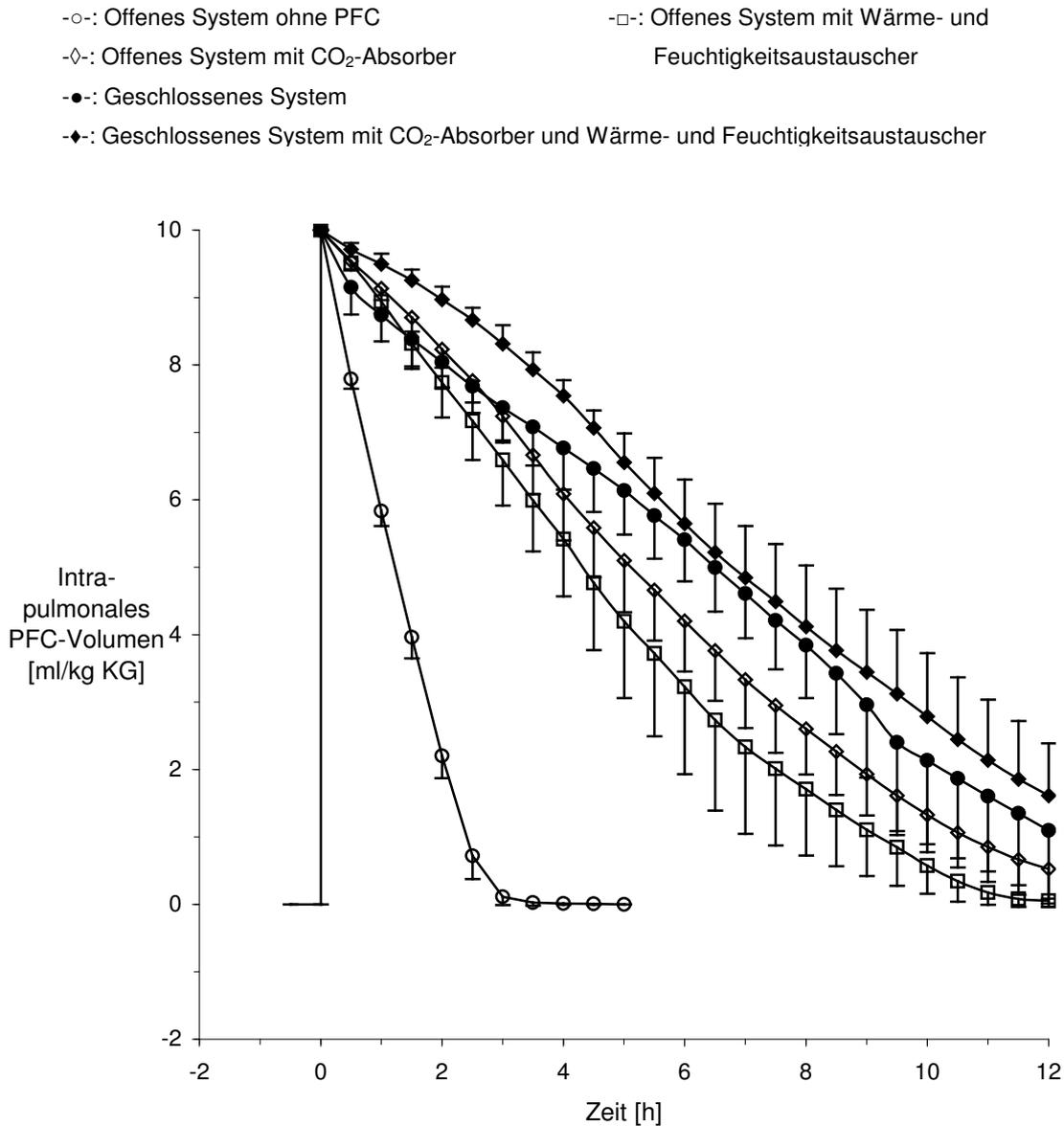


Abbildung 6: Volumenänderung über die Zeit. In der Versuchsreihe, in der die Lungen mit PFC befüllt und mit einem offenen Beatmungssystem beatmet worden waren (-○-), wurden sämtliche PFC innerhalb von 5 Stunden eliminiert. In sämtlichen anderen Versuchsreihen (Beatmung mit geschlossenem Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher als auch Kohlendioxidabsorber -◆-, Beatmung mit geschlossenem Beatmungssystem ohne Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher oder Kohlendioxidabsorber -●-, Beatmung mit offenem Beatmungssystem mit Kohlendioxidabsorber -◇-, Beatmung mit einem offenen Beatmungssystem und Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher -□-) wurden innerhalb des untersuchten Zeitraums nicht alle PFC eliminiert. Innerhalb der ersten 3 Stunden der Beatmung lag die Elimination im geschlossenen System (-●-) über der im offenen System mit CO₂-Absorber (-◇-) oder Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher (-□-). (jeweils n = 6, MW ± SD).

beatmet wurden. Hier nahmen die instillierten Perfluorokarbonvolumina annähernd linear ab, erreichten aber nicht den Ausgangswert. Somit wurde über den zwölfstündigen Zeitraum nicht das ganze Perfluorokarbonvolumen eliminiert.

3.2. Eliminationshalbwertszeiten

Vergleicht man die Eliminationshalbwertszeiten ($t_{1/2}$) der Versuchsreihen miteinander, so wird insbesondere gegenüber der Beatmung im offenen System der Unterschied der Höhe der Elimination zwischen den Versuchsreihen deutlich (Abbildung 7). In diesem liegt $t_{1/2}$ bei $1,20 \pm 0,1$ h. Alle Halbwertszeiten der Versuche der anderen Beatmungssysteme sind länger (offenes System mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher $t_{1/2} = 4,5 \pm 0,80$ h, offenes System mit CO₂-Absorber $t_{1/2} = 5,0 \pm 0,6$ h, geschlossenes System $t_{1/2} = 6,4 \pm 0,9$ h, geschlossenes System mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher und CO₂-Absorber $t_{1/2} = 7,1 \pm 0,8$ h, $p < 0,001$ für alle). Die Eliminationshalbwertszeit des geschlossenen Beatmungssystems liegt zugleich über der des offenen Beatmungssystems mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher ($p < 0,01$). Die Eliminationshalbwertszeit des geschlossenen Beatmungssystems in Kombination mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher und Kohlendioxidabsorber liegt sowohl über der Eliminationshalbwertszeit des offenen Beatmungssystems mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher als auch des mit Kohlendioxidabsorber ($p < 0,001$).

3.3. Perfluorokarbonelimination der verschiedenen Beatmungssysteme über einen Zeitraum von 12 Stunden

In Abbildung 8 sind die unterschiedlichen Eliminationsvolumina der verschiedenen Beatmungssysteme über die Zeit dargestellt. Bei Beatmung mit einem offenen Beatmungssystem wurden in der ersten Stunde $4,1 \pm 0,2$ ml Per-

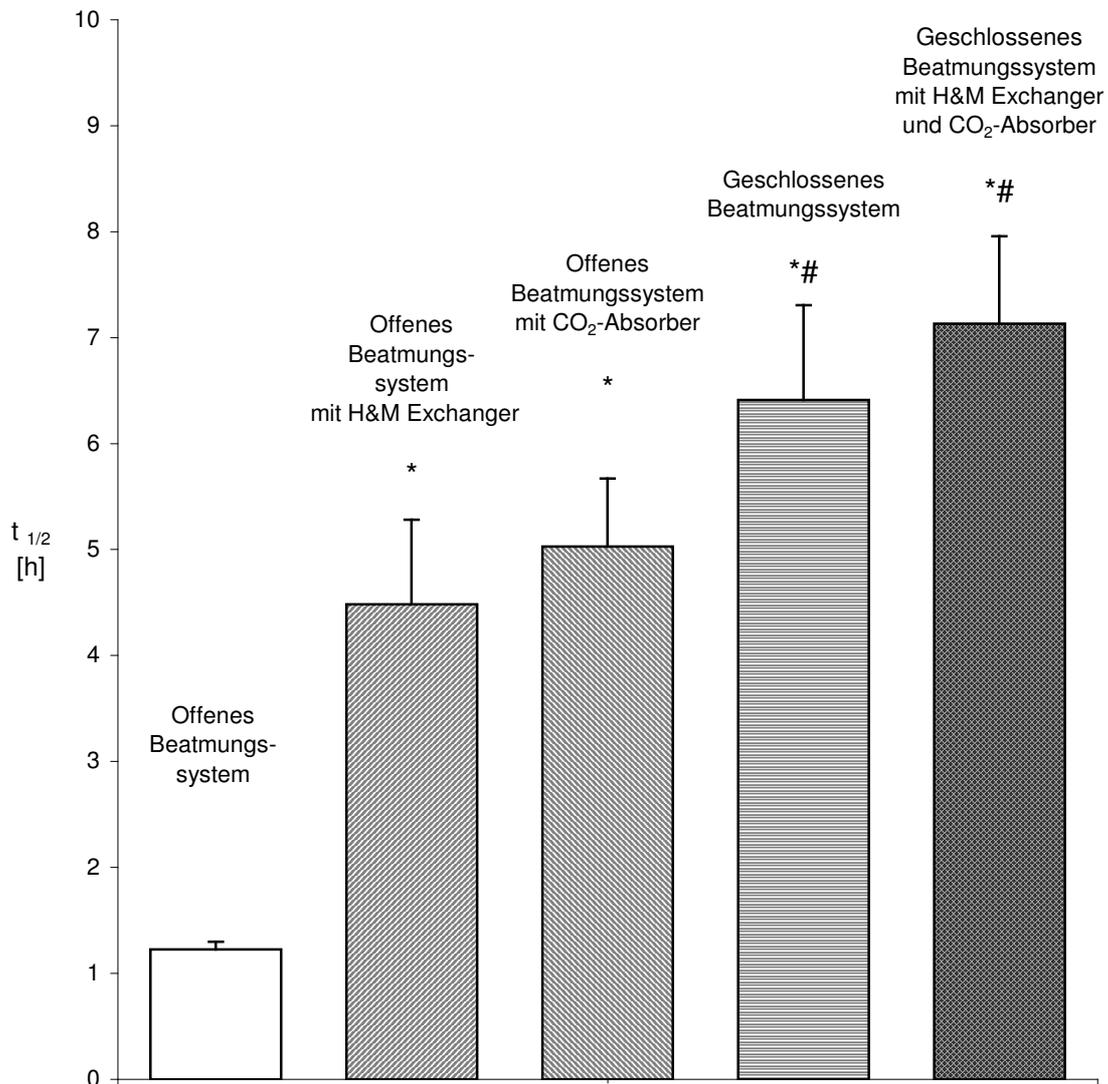


Abbildung 7: Die Halbwertszeiten der Versuchsreihen im Vergleich. Das offene System besitzt mit $t_{1/2} = 1,20 \pm 0,1$ h die geringste Halbwertszeit für die instillierten PFC. Die Halbwertszeiten aller weiteren Beatmungssysteme (offenes System mit CO₂-Absorber $t_{1/2} = 5,0 \pm 0,6$ h, offenes System mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher $t_{1/2} = 4,5 \pm 0,80$ h, geschlossenes System $t_{1/2} = 6,4 \pm 0,9$ h, geschlossenes System mit CO₂-Absorber und Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher $t_{1/2} = 7,1 \pm 0,8$ h) liegen signifikant darüber (*). Die Eliminationshalbwertszeiten des geschlossenen Systems und des geschlossenen Systems mit CO₂-Absorber und Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher liegen zudem signifikant über der des offenen Beatmungssystems mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher oder CO₂-Absorber (#) (MW ± SD).

fluorokarbone/kg KG/h eliminiert. Wurde in das offene Beatmungssystem ein Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher integriert, so lag die Elimination der Perfluorokarbone in der ersten Stunde der Beatmung bei $1,1 \pm 0,2$ ml Perfluorokarbone/kg KG/h, bei Beatmung mit einem in das offene Beatmungssystem integrierten Kohlendioxidabsorber betrug die Elimination in der ersten Stunde $0,9 \pm 0,2$ ml PFC/kg KG/h. Wurden die mit Perfluorokarbonen befüllten, isolierten Lungen mit einem geschlossenen Beatmungssystem ohne Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher oder Kohlendioxidabsorber beatmet, so wurden in der ersten Stunde der Beatmung $1,3 \pm 0,4$ ml PFC/kg KG/h eliminiert. Bei Beatmung mit einem geschlossenen Beatmungssystem, in das ein Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher und ein Kohlendioxidabsorber integriert worden waren, betrug die Elimination in der ersten Stunde $0,5 \pm 0,2$ ml PFC/kg KG/h. Die Eliminationswerte des offenen Systems lagen über denen der anderen Versuchsreihen ($p < 0,001$), während unter den anderen Versuchsgruppen kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Elimination bestand. Lediglich bei Beatmung mit einem geschlossenen Beatmungssystem lagen die Eliminationswerte in der ersten Stunde über denen bei Beatmung mit einem geschlossenen Beatmungssystem mit integriertem Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher und Kohlendioxidabsorber ($p < 0,001$).

In der fünften und letzten Stunde der Beatmung mit einem offenen System wurden gerade noch $0,003 \pm 0,007$ ml PFC/kg KG/h eliminiert. Die Perfluorokarbonelimination sämtlicher anderer Versuchsreihen lag signifikant darüber (offenes Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher $1,2 \pm 0,5$ ml PFC/kg KG/h, offenes Beatmungssystem mit Kohlendioxidabsorber $1,0 \pm 0,2$ ml PFC/kg KG/h, geschlossenes Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher und Kohlendioxidabsorber $1,0 \pm 0,3$ ml PFC/kg KG/h, geschlossenes Beatmungssystem $0,6 \pm 0,1$ ml PFC/kg KG/h). Weiterhin lag auch in dieser Stunde die Elimination des geschlossenen Beatmungssystems signifikant unter der des offenen Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher.

Da nach der fünften Stunde der Beatmung in den Versuchen mit einem offenen System die Perfluorokarbone vollständig eliminiert worden waren, sind

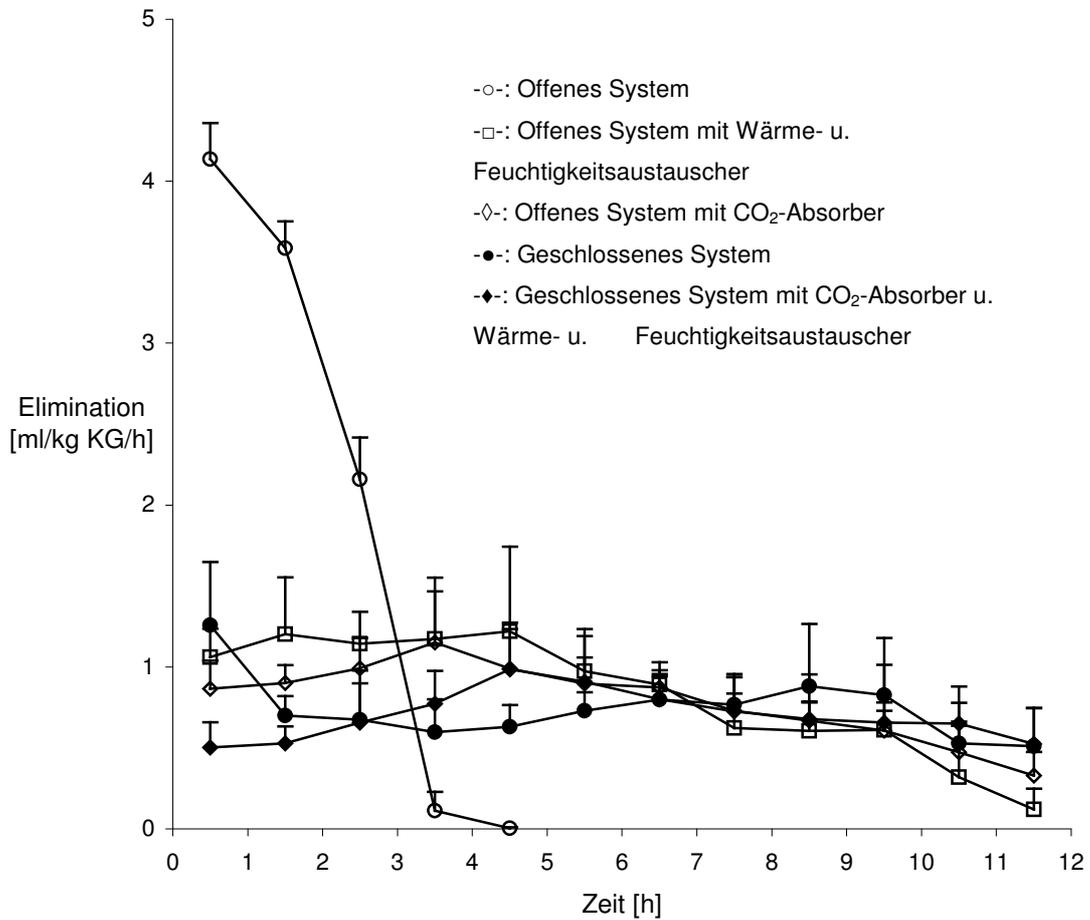


Abbildung 8: Perfluorokarbonelimination der verschiedenen Beatmungssysteme über die Zeit. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Perfluorokarbonelimination im offenen Beatmungssystem ohne Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher oder CO₂-Absorber (-o-) die höchsten Werte erreicht (s. Text) und sich erst zum Ende der Beatmungszeit die Elimination der Perfluorokarbone mit abnehmendem Perfluorokarbonfüllungsvolumen verringert. Wurden die Lungen in einem offenen Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher beatmet (-□-), so lag die Elimination darunter, jedoch noch geringfügig über der bei Beatmung mit einem in ein offenes Beatmungssystem integrierten Kohlendioxidabsorber (-◇-). Die geringsten Perfluorokarboneliminationswerte wiesen die Lungen auf, die mit einem geschlossenen Beatmungssystem beatmet wurden, in dem sowohl ein Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher als auch ein Kohlendioxidabsorber zwischengeschaltet worden waren (-◆-). Die Eliminationswerte der Lungen, die mit einem geschlossenen Beatmungssystem alleine beatmet wurden (-●-), lagen darüber, aber unter den Eliminationswerten bei Beatmung mit einem offenen Beatmungssystem, unabhängig ob mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher bzw. Kohlendioxidabsorber oder ohne (jeweils n = 6, MW ± SD).

im Folgenden nur jeweils die Ergebnisse der restlichen Versuchsreihen in der sechsten und zwölften Stunde aufgeführt.

In der sechsten Stunde der Beatmung unterschied sich die Elimination der Versuchsreihen nicht signifikant. Sie betrug bei Beatmung mit einem offenen Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher $1,0 \pm 0,3$ ml PFC/kg KG/h, mit einem offenen Beatmungssystem mit Kohlendioxidabsorber $0,9 \pm 0,2$ ml PFC/kg KG/h, mit einem geschlossenen Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher und Kohlendioxidabsorber $0,9 \pm 0,3$ ml PFC/kg KG/h und mit einem geschlossenen Beatmungssystem $0,7 \pm 0,1$ ml PFC/kg KG/h.

Nach zwölf Stunden wurden bei Beatmung mit einem offenen Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher noch $0,1 \pm 0,1$ ml PFC/kg KG/h eliminiert. Die Elimination der weiteren Versuchsreihen mit Ausnahme des offenen Beatmungssystems mit Kohlendioxidabsorber ($0,3 \pm 0,2$ ml PFC/kg KG/h) lagen signifikant darüber (geschlossenes Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher und Kohlendioxidabsorber $0,5 \pm 0,2$ ml PFC/kg KG/h, geschlossenes Beatmungssystem $0,5 \pm 0,2$ ml PFC/kg KG/h). Unter diesen Versuchsreihen bestand aber kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Elimination.

3.4. Perfluorokarboneliminationzeiten der verschiedenen Beatmungssysteme unter Berücksichtigung des intrapulmonalen Perfluorokarbonvolumens

Im Folgenden wurden die Zeiträume untersucht, in denen jeweils 1 ml der instillierten Perfluorokarbonate eliminiert wurden. Diese Zeiträume wurden als PFC-Eliminationszeiten definiert und für unterschiedliche intrapulmonale Perfluorokarbonvolumina (10 ml/kg KG Abbildung 9 und 5 ml/kg KG Abbildung 10) bestimmt.

Bei Beatmung mit einem offenen Beatmungssystem verringerte sich innerhalb von 13 ± 2 Minuten das intrapulmonale PFC-Volumen von 10 ml/kg KG auf

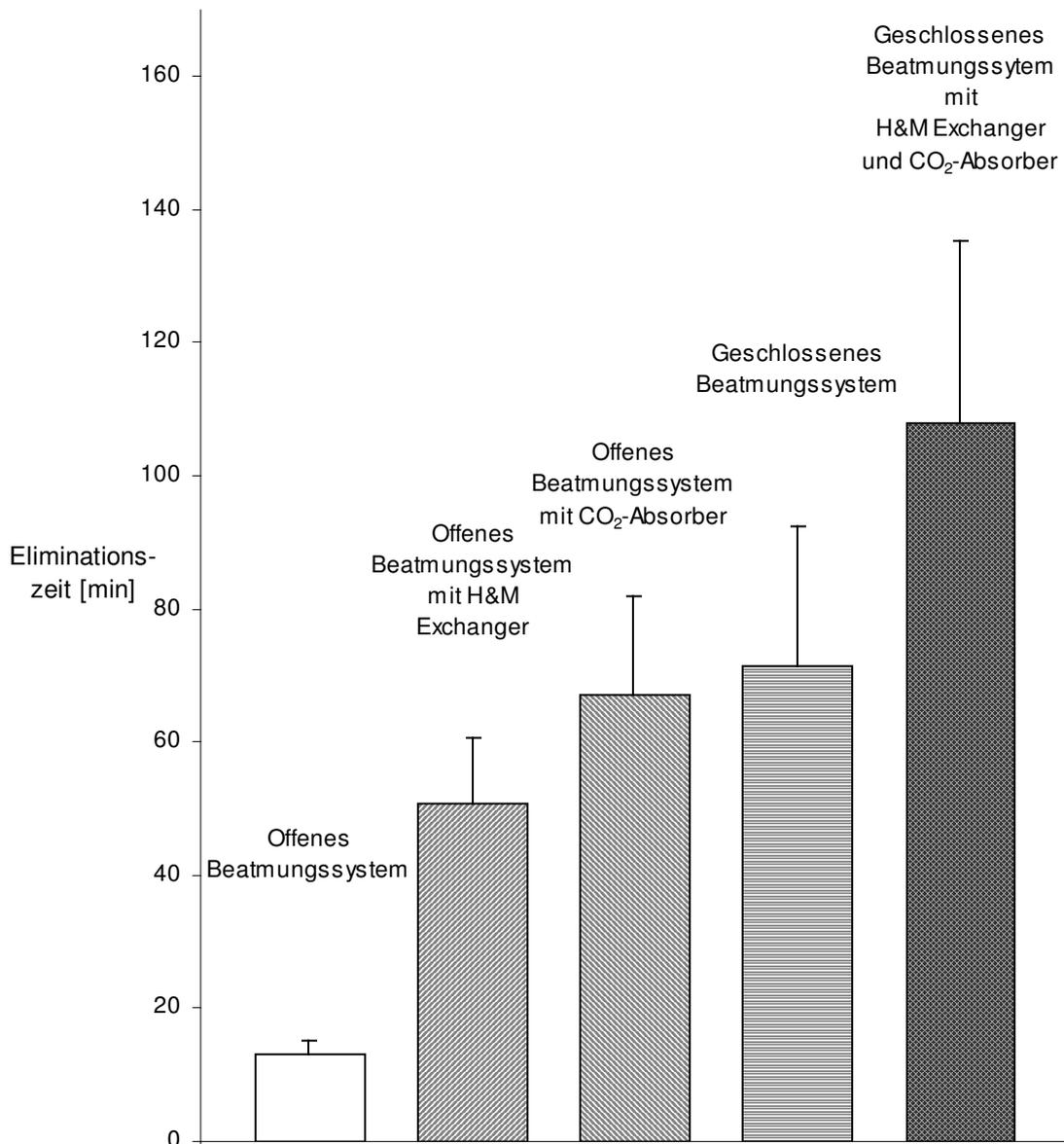


Abbildung 9: Perfluorokarboneliminationszeiten bei maximalem intrapulmonalen Füllungsvolumen (10 ml/kg KG). Das Diagramm zeigt die Zeiträume, in denen das intrapulmonale PFC-Volumen sich von 10 ml PFC auf 9 ml PFC/kg KG reduzierte. Im offenen Beatmungssystem lag dieser bei 13 ± 2 Minuten, im offenen Beatmungssystem mit H&M Exchanger bei 51 ± 10 Minuten und im offenen Beatmungssystem mit CO₂-Absorber bei 67 ± 15 Minuten. Bei Beatmung im geschlossenen Beatmungssystem ohne weitere Komponenten und mit CO₂-Absorber und H&M Exchanger betragen die Eliminationszeiten 71 ± 12 und 108 ± 27 Minuten (MW ± SD).

9 ml/kg KG. Diese Eliminationszeit war geringer als die der anderen Versuchsreihen ($p < 0,01$ bei Beatmung mit einem offenen Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher, $p < 0,001$ bei den anderen Beatmungssystemen). In diesen betragen die Eliminationszeiten bei einem maximalem intrapulmonalen PFC-Volumen von 10 ml/kg KG 51 ± 10 Minuten bei Beatmung mit einem offenen Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher, 67 ± 15 Minuten bei Beatmung mit einem offenen Beatmungssystem, in das ein Kohlendioxidabsorber integriert worden war, 71 ± 12 Minuten bei Beatmung mit einem geschlossenen Beatmungssystem ohne Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher oder Kohlendioxidabsorber und 108 ± 27 Minuten, wenn mit einem geschlossenen Beatmungssystem, in das ein Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher und ein Kohlendioxidabsorber installiert worden waren, beatmet wurde. Die Eliminationszeiten in den Versuchen mit einem geschlossenen Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher und Kohlendioxidabsorber lagen zudem über denen der Versuchsreihen mit einem offenen Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher ($p < 0,001$) und mit einem offenen Beatmungssystem mit Kohlendioxidabsorber ($p < 0,01$).

Betrug das intrapulmonale PFC-Volumen 5 ml PFC/kg KG, so stieg die Eliminationszeit für 1 ml PFC in den Versuchen mit einem offenen Beatmungssystem auf 15 ± 2 Minuten an und war wiederum geringer als in den anderen Versuchsreihen ($p < 0,01$ bei Beatmung mit einem offenen Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher, $p < 0,001$ bei den anderen Beatmungssystemen). Die Eliminationszeit des offenen Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher betrug 55 ± 19 Minuten und die des offenen Systems mit Kohlendioxidabsorber 63 ± 14 Minuten, während mit einem geschlossenen Beatmungssystem innerhalb von 78 ± 14 Minuten 1 ml Perfluorokarbon eliminiert wurden. In den Versuchen mit einem geschlossenen Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher und Kohlendioxidabsorber nahm die Eliminationszeit auf 83 ± 20 Minuten ab. Die Eliminationszeit dieser Versuchsreihe ist zusätzlich signifikant höher als die

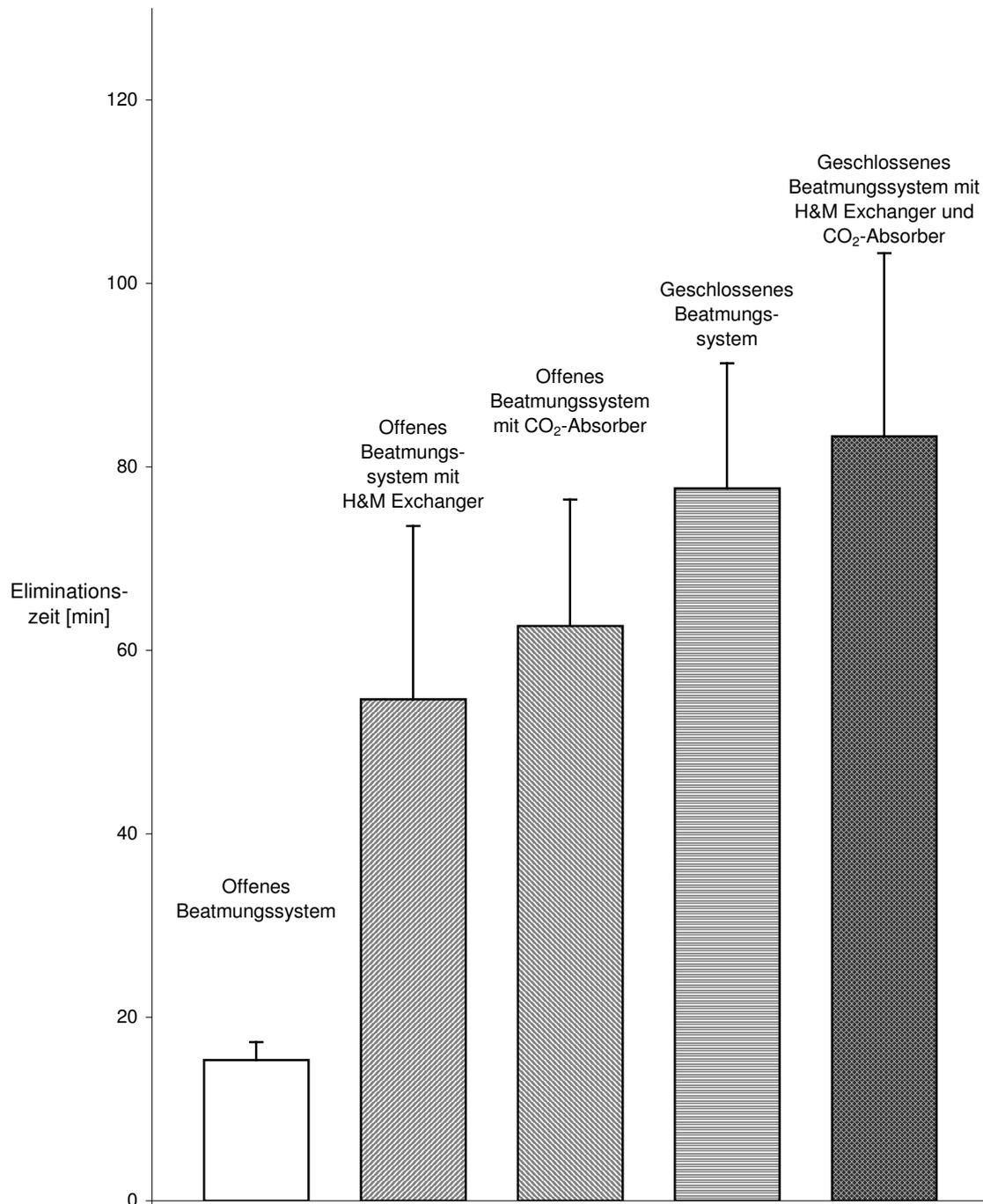


Abbildung 10: Perfluorokarboneliminationszeiten bei einem intrapulmonalen PFC-Volumen von 5 ml/kg KG. Das Diagramm zeigt die Zeiträume, in denen das intrapulmonale PFC-Volumen sich von 5 ml PFC auf 4 ml PFC/kg KG reduzierte. Die geringste Eliminationszeit für 1 ml PFC wies weiterhin das offene Beatmungssystem auf. Hier lag sie bei 15 ± 2 Minuten, im offenen Beatmungssystem mit H&M Exchanger bei 55 ± 19 Minuten und im offenen Beatmungssystem mit CO₂-Absorber bei 63 ± 14 Minuten. Bei Beatmung im geschlossenen Beatmungssystem ohne weitere Komponenten und mit CO₂-Absorber und H&M Exchanger betragen die Eliminationszeiten 78 ± 14 und 83 ± 20 Minuten (MW ± SD).

Eliminationszeit bei Beatmung mit einem offenen Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher (Abbildung 10).

3.5. Beatmungsspitzen drücke und Compliance

Die Versuche zeigten, dass unabhängig vom gewählten Beatmungssystem die Beatmungsdrücke sich während der Elimination der Perfluorokarbone von 10 bis 0 ml/kg Körpergewicht in einem Fenster von $19,7 \pm 2,4$ cm H₂O bis $31,0 \pm 2,9$ cm H₂O bewegten (Abbildung 11). Somit konnte über den gesamten Zeitraum der Elimination der Perfluorokarbone hinweg ein Anstieg des Beatmungsdruckes um $11,3 \pm 3,3$ cm H₂O registriert werden. Die Compliance nahm folglich im gleichen Zeitraum von 0,20 auf 0,13 ml/cm H₂O ab. Statistisch ist dieser Anstieg der Beatmungsdrücke in allen Versuchsreihen signifikant. Unter den Versuchsreihen und innerhalb dieser besteht hinsichtlich der Höhe der Beatmungsspitzen drücke bei gleichem intrapulmonalem Perfluorokarbonvolumen kein Unterschied.

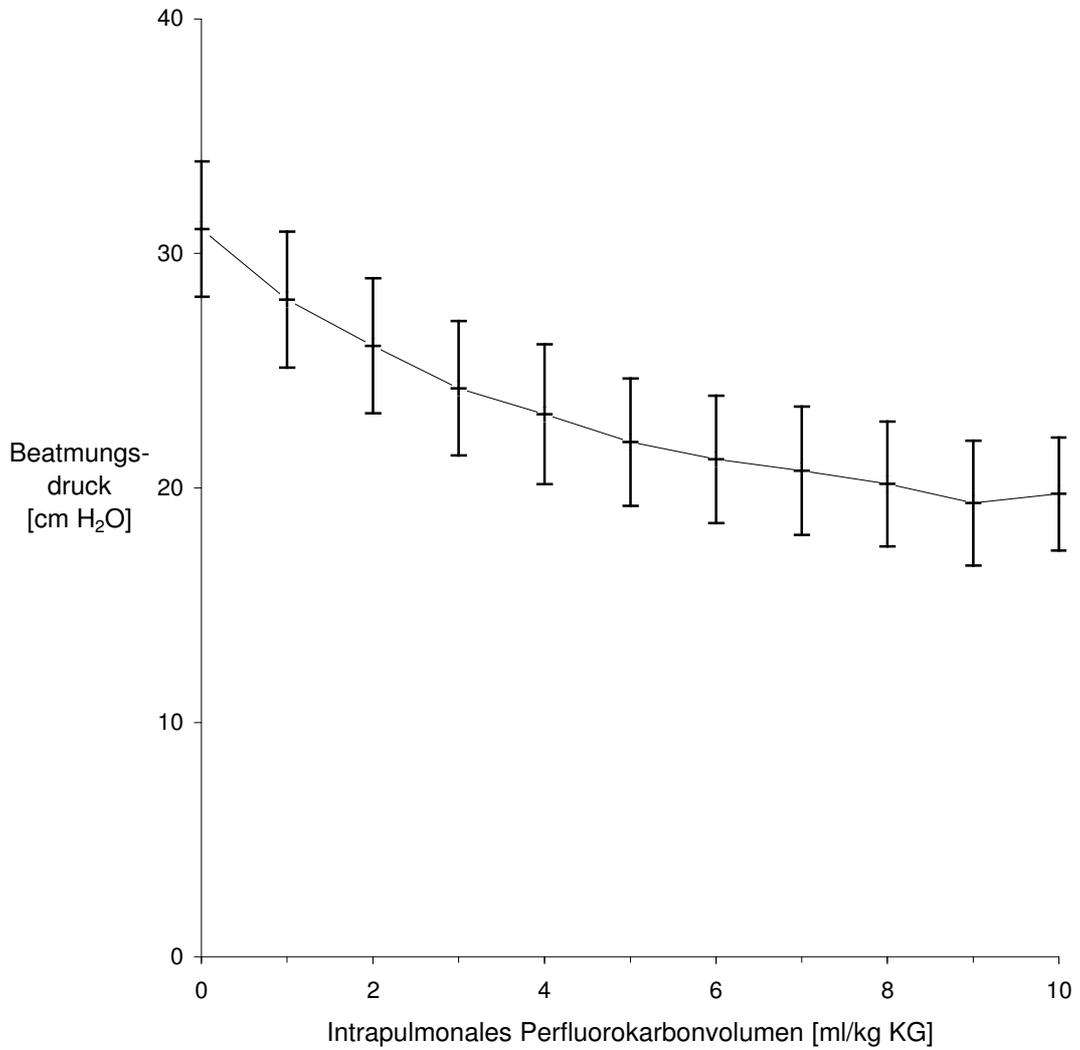


Abbildung 11: Die maximalen Beatmungsdrücke aller Versuche dargestellt über die Füllung der Lungen mit PFC. Mit Abnahme des intrapulmonalem PFC-Volumens steigen die Beatmungsspitzen drücke signifikant an.

Diskussion

Während einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung werden die bronchial instillierten Perfluorokarbone über die Atemwege eliminiert. Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der Hypothese gewesen, dass ein geschlossenes Beatmungssystem und die Verwendung eines Wärme- und Feuchtigkeitsaustauschers oder eines Kohlendioxidabsorbers die Elimination der Perfluorokarbone effektiv reduzieren können. Dabei ist als wesentliches Ergebnis zu beobachten gewesen, dass ein offenes Beatmungssystem die höchste Eliminationsrate für Perfluorokarbone aufweist und durch die Verwendung eines geschlossenen Beatmungssystems die Elimination signifikant gesenkt werden kann. Sowohl Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher als auch Kohlendioxidabsorber führen ebenso, aber in geringerem Maße, zu einer Reduktion der Elimination.

4.1 Methodenkritik

4.1.1 Perfusion, Innervation und Lymphdrainage der untersuchten Lungen

Alle Ergebnisse wurden an isolierten, nicht perfundierten Rattenlungen erhoben. Dadurch ist es möglich gewesen, die Auswirkungen der verschiedenen Beatmungssysteme auf die Elimination der Perfluorokarbone unter kontrollierten Bedingungen systematisch zu untersuchen. Die Lungen waren weder innerviert noch perfundiert und besaßen keine Lymphdrainage. Dadurch wurden alle Einflüsse auf die Elimination der Perfluorokarbone, die unabhängig von der Beatmung sind (z.B. Abtransport über Blut- oder Lymphsystem) ausgeschlossen. In vivo können sie die Elimination der Perfluorokarbone aber beeinflussen.

Ebenso wurden durch die fehlende Perfusion Einflüsse wie eine Flüssigkeitsfiltration in die Alveolen oder ein Verlust von Perfluorokarbonen über die Perfusionsflüssigkeit vermieden.

Zusätzlich erlaubte die Durchführung der Untersuchungen an isolierten Lungen eine präzise Messung des Gewichtes der isolierten Lungen und somit der Elimination der Perfluorokarbone, wie sie in einem in vivo Experiment nicht möglich gewesen wäre.

Um jegliche Verluste über die Pleura zu verhindern, wurde die gesamte Lunge mit einer dünnen Plastikfolie ummantelt, die sowohl für Perfluorokarbone als auch Wasser in flüssigem und gasförmigen Zustand impermeabel ist.

4.1.2 Menge der instillierten Perfluorokarbone

Während einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung bei Menschen werden Perfluorokarbone in Höhe der funktionellen Residualkapazität (FRC) des Patienten in dessen Lungen instilliert. Unter der FRC versteht man jenes Lungenvolumen, das nach normaler Expiration noch in der Lunge verbleibt. Die funktionelle Residualkapazität von Ratten liegt laut Literatur zwischen 3,5 und 5 ml/kg KG [30, 55].

Bei tierexperimentellen Untersuchungen wurde das instillierte Perfluorokarbonvolumen häufig variiert. So wurden bei Versuchen mit größeren Tieren z.B. 5 ml PFC pro Kilogramm Körpergewicht bei Hunden und 30 ml PFC/kg KG bei Schafen und Schweinen instilliert [36, 40, 52]. Bei Kleintieren schwanken die von den verschiedenen Arbeitsgruppen verwendeten PFC-Volumina zwischen 5 (Ratten) und 15 ml PFC (Kaninchen) [41, 45]. Hirayama et al. und Kawame et al. instillierten in ihren Versuchen mit Ratten jeweils 7 ml PFC/kg KG [19, 27]. In dieser Dissertation wurden 10 ml Perfluorokarbone/kg Körpergewicht in die Rattenlungen instilliert. Da, wie unter 1.4 erwähnt, die Höhe der initial instillierten Perfluorokarbone die Elimination beeinflusst, könnten folglich höhere oder geringere Initialdosen auch zu höheren oder niedrigeren Eliminationsgeschwindigkeiten führen. Im Hinblick auf den Faktor, um welchen die Elimination bei Beatmung in offenen oder geschlossenen Beatmungssystemen verzögert wird, sollten aber Versuche mit unterschiedliche Perfluorokarbonvolumina zu Resultaten führen, die mit den hier erzielten Ergebnissen vergleichbar sind.

4.1.3 Eigenschaften des verwendeten Perfluorokarbons FC-77

Das verwendete Perfluorokarbon FC-77 weist einen Dampfdruck von 85 mm Hg bei 37° Celsius auf [26]. Da der Dampfdruck die Elimination entscheidend beeinflusst, dürften die gleichen Untersuchungen mit Perfluorokarbonen anderer Hersteller und mit höheren oder niedrigeren Dampfdrücken in unterschiedlichen Ergebnisse resultieren. Trotzdem sollten die qualitativen Auswirkungen mit anderen Perfluorokarbonen mit den hier erarbeiteten Ergebnissen vergleichbar sein.

4.1.4 Beatmungsunabhängige Verluste an Perfluorokarbonen

In Kontrollversuchen wurde ausgeschlossen, dass Lungen, die beatmet, aber nicht mit Perfluorokarbonen befüllt gewesen sind, und Lungen, die zwar mit Perfluorokarbonen befüllt, aber nicht beatmet worden sind, im Vergleich zu den Versuchsgruppen signifikant an Gewicht verloren. Als Gründe für die nicht signifikante Gewichtsabnahme sind Wasserverdampfung aus dem Lungengewebe oder eine Verdampfung der Perfluorokarbonate, die beatmungsunabhängig sind, anzunehmen. Diese sind jedoch gering oder, wie in anderen Studien gezeigt wurde, überhaupt nicht vorhanden [34, 36]. Durch die Kontrollversuche konnte nachgewiesen werden, dass in den verschiedenen Versuchsgruppen die Gewichtsreduktion der isolierten Rattenlungen annähernd vollständig durch die Elimination der Perfluorokarbonate und nicht durch andere Effekte zustande kommt.

4.1.5 Messung der Elimination der Perfluorokarbonate

Der Verlust an Perfluorokarbonen wurde in den hier beschriebenen Versuchen gravimetrisch über einen Gewichtsaufnehmer, in den die beatmeten Lungen eingehängt wurden, registriert. Diese Methode gewährleistet ebenso präzise Ergebnisse wie zum Beispiel der Einsatz einer Infrarotmesseinheit, die das eliminierte Perfluorokarbonvolumen in den Expirationsgasen misst [38].

Eine weitere Möglichkeit, den Perfluorokarbonverlust zu messen, besteht aus einem mit Zeolit (negativ geladene Aluminium- und Siliciumoxide) gefüllten Absorber, der Perfluorokarbone aus den Atemgasen extrahiert und über dessen Gewichtszunahme die Menge an extrahierten Perfluorokarbonen berechnet wird [49]. Ebenso ist es möglich über eine in den Expirationsschenkel eines Beatmungssystems integrierte Temperatursonde, die durch gasförmiges PFC abgekühlt wird, die Perfluorokarbonsättigung des umgebenden Gases zu messen und somit die Perfluorokarbonelimination online aufzuzeichnen [47].

Diese aufwendigen Techniken bieten aber keinen Vorteil gegenüber einer gravimetrischen Erfassung der PFC-Elimination und wurden darum nicht in dieser Arbeit verwendet.

4.1.6 Positionierung der Lungen während der Versuche

Während der Versuche wurden die beatmeten Lungen in einen Gewichtsaufnehmer eingehängt und somit aufrecht positioniert. Die Verteilung der Perfluorokarbone und ihre Elimination variiert jedoch lagerungsabhängig. So zeigten Untersuchungen an neugeborenen Lämmern, dass die Elimination von Perfluorokarbonen, angegeben als prozentuale Sättigung der ausgeatmeten Luft mit Perfluorokarbonen, lagerungsbedingt bei einem Wechsel von waagerechter Rücken- zu Bauchlage um zwanzig Prozent zunimmt [58]. Aber auch die Homogenität der Verteilung der Perfluorokarbone nach Instillation und folglich ihre Elimination ist abhängig von der Lagerung der Lungen während der Instillation [3]. Es ist anzunehmen, dass auch ein Wechsel von Rückenlage zu aufrechter Position die Elimination beeinflusst.

4.1.7 Extrathorakale Beatmung der Lungen

Die Untersuchungen wurden an Lungen durchgeführt, die mittels Thorakotomie den Versuchstieren entnommen worden waren und vor Beatmung kollabierten. Zudem fehlte der bei physiologischer Atmung im Pleuraspalt vorhandene negative Druck, der einen Lungenkollaps verhindert. Trotz kurzzeitiger

Beatmung mit Drücken von +20 cm H₂O zur Beseitigung sichtbarer Atelektasen vor Versuchsbeginn könnte somit das Gasvolumen der beatmeten Lungen vermindert gewesen sein und somit auch der Quotient aus Gasvolumen und intrapulmonalem Flüssigkeitsvolumen. Es ist nicht anzunehmen, dass dieser Quotient die Kontaktfläche zwischen Atemluft und Perfluorokarbonen und konsekutiv auch die Elimination der Perfluorokarbonate beeinflusst und somit die Versuchsergebnisse entsprechend beeinflusst wurden.

4.1.8 Lungenpräparate

Weiter wurden die Untersuchungen an gesunden Lungen durchgeführt. Die partielle Flüssigkeitsbeatmung wird in der Regel nur bei Lungen angewendet, die zuvor durch verschiedene Noxen geschädigt wurden. Die hierdurch hervorgerufenen pathologischen Veränderungen der Lungen könnten ebenso die Verteilung und auch die Elimination der Perfluorokarbonate beeinflussen. Es ist anzunehmen, dass die Ergebnisse aber ohne Einschränkung auf geschädigte Lungen übertragbar sind.

4.1.9 Versuchstemperatur

Die Versuchsreihen wurden bei Zimmertemperatur (22,5°C ± 0,7°C) durchgeführt. Da die Körpertemperatur jedoch mit durchschnittlich 37°C deutlich höher liegt, darf man annehmen, dass in vivo die Elimination der Perfluorokarbonate höher ist.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

In dieser Studie wurden die Auswirkungen eines offenen und geschlossenen Beatmungssystems und ihre Kombination mit Komponenten moderner Intensivmedizin auf die Verdampfung von Perfluorokarbonen während partieller Flüssigkeitsbeatmung von isolierten Rattenlungen untersucht. Dabei wurde beobachtet, dass durch den Gebrauch eines geschlossenen Beatmungssystems

aber auch durch Gebrauch verschiedener Komponenten heutiger Beatmungssysteme (CO₂-Absorber, Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher) die Elimination signifikant gesenkt werden kann.

Den Ergebnissen dieser Dissertation entsprechend nimmt die Menge an instillierten Perfluorokarbonen im Zuge der Beatmung in annähernd linearer Weise ab, wobei sich die Eliminationshalbwertszeiten der verschiedenen Beatmungssysteme signifikant unterscheiden (Abbildung 8). Die geringste Eliminationsgeschwindigkeit wies das geschlossene Beatmungssystem mit integriertem Kohlendioxidabsorber und Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher aus, gefolgt vom geschlossenen Beatmungssystem ohne weitere Komponenten, dem offenen Beatmungssystem mit Kohlendioxidabsorber und dem offenen Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher. Das offene Beatmungssystem wies wie erwartet die höchste Eliminationsgeschwindigkeit auf. Lediglich zum Ende der Beatmungszeit sanken die Eliminationswerte des offenen Beatmungssystems rapide ab und lagen in der vierten und fünften Stunde signifikant unter denen der anderen Beatmungssysteme. Der Grund dafür liegt in der Abnahme des intrapulmonalen Perfluorokarbonvolumens. Dieses ist in den letzten zwei Stunden der Beatmung so gering, dass nicht mehr Perfluorokarbone eliminiert werden können, als de facto intrapulmonal vorliegen. Gleiches trifft auf das offene Beatmungssystem mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher zu. Aus den genannten Gründen liegt auch in dieser Versuchsreihe in der zwölften Stunde der Beatmung die Elimination signifikant unter der der anderen Systeme, während sie zuvor kontinuierlich darüber lag.

Dass sich die Elimination in keinem, auch im geschlossenen Beatmungssysteme, nicht vollständig vermeiden ließ, nicht, dürfte auf eine Umverteilung der Perfluorokarbone im jeweiligen Beatmungssystem und seinen Komponenten (Beatmungsschläuche, Y-Stück, Beatmungsgerät und Beatmungsreservoir) zurückzuführen sein, die im untersuchten Beatmungszeitraum nicht abgeschlossen wurde.

Dafür spricht auch, dass, obwohl das geschlossene Beatmungssystem ohne integrierten Kohlendioxidabsorber oder Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher

längere Eliminationshalbwertszeiten als das offene Beatmungssystem mit und ohne Kohlendioxidabsorber oder Wärme und Feuchtigkeitsaustauscher aufwies, im geschlossenen Beatmungssystem initial (innerhalb der ersten 3 Stunden, Abbildung 6) mehr Perfluorokarbonate eliminiert wurden als im offenen Beatmungssystem mit Kohlendioxidabsorber oder Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher. Es ist zu vermuten, dass der Grund hierfür ebenfalls in einer initial rasch verlaufenden Umverteilung der Perfluorokarbonate im geschlossenen Beatmungssystem besteht. Erst bei beginnender Sättigung des geschlossenen Beatmungssystems mit PFC sank die Eliminationsgeschwindigkeit in dieser Versuchsreihe unter die des offenen Beatmungssystems mit Kohlendioxidabsorber oder Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher.

Die Verwendung eines geschlossenen Beatmungssystems in Kombination mit CO₂-Absorber und Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher hingegen erbrachte im Vergleich zum geschlossenen Beatmungssystem allein keine signifikante Verlängerung der Eliminationshalbwertszeiten. Hieraus kann geschlossen werden, dass die Verwendung eines geschlossenen Beatmungssystems bereits einen maximalen reduzierenden Effekt auf die PFC-Elimination während partieller Flüssigkeitsbeatmung besitzt, der durch zusätzliche Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher und Kohlendioxidabsorber nicht signifikant gesteigert werden kann.

4.2.1 Reduktion der Perfluorokarbonelimination im geschlossenen Beatmungssystem

Bislang untersuchte nur eine Studie von Schrader et al. [57] die Perfluorokarbonelimination in einem geschlossenen Beatmungssystem. In dieser Studie wurde ein CO₂-Absorber bestehend aus Bariumhydroxid in das Beatmungssystem integriert und es wurde eine signifikante Reduktion der Elimination nachgewiesen, wodurch in der Dosierung 90% an Perfluorokarbonen eingespart wurden. Jedoch wiesen die Autoren diesen Effekt dem geschlossenen Beatmungssystem und nicht dem CO₂-Absorber zu. Daher

war es weiterhin unklar, welchen Einfluss diese Komponente im Einzelnen auf die PFC-Elimination aufweist.

In dieser Arbeit wurde durch das geschlossenen Beatmungssystem die Perfluorokarbonelimination initial um 68% gesenkt, bei Verwendung eines geschlossenen Beatmungssystems mit CO₂-Absorber und Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher um 88%. Allerdings bestand dieser Unterschied zwischen diesen Versuchsgruppen nur zu Beginn der Beatmung, denn sowohl in Hinsicht auf die Halbwertszeit als auch die Reduktion der PFC-Elimination über einen Zeitraum von zwölf Stunden unterschieden sie sich nicht signifikant.

4.2.2 Reduktion der Perfluorokarbonelimination im offenen Beatmungssystem mit H&M Exchanger und Kohlendioxidabsorber

Kohlendioxidabsorber und Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher reduzierten die Elimination der Perfluorokarbonate im Vergleich zu einem offenen Beatmungssystem signifikant, obwohl sie für diese Funktion nicht primär entworfen wurden. Hierbei wird angenommen, dass die Perfluorokarbonate sich während der Beatmung wie Wasserdampf verhalten. Dieser kondensiert während der Expiration im Granulat des CO₂-Absorbers und in den Lamellen des Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher, nachdem sie mit Wasserdampfmolekülen gesättigt sind. Bei Inspiration wird der Wasserdampf aufgrund des großen Feuchtigkeitsgradienten zwischen CO₂-Absorber bzw. Wärme- und Feuchtigkeitsaustauschers und Inspirationsgas wieder in die beatmeten Lungen zurückgeführt [46]. Gleiches traf in den Versuchen auf die Extraktion von Perfluorokarbonen zu. Sie durchsetzten den Absorber bzw. Austauscher bis zur vollständigen Sättigung, kondensierten und während ein größeres Volumen wieder zurückgeatmet wurde, wurde ein geringeres Volumen aus der Lunge in das Beatmungssystem eliminiert, indem sie sukzessive in den Expirationsschenkel abgegeben wurden. Dadurch wurde die Elimination im Vergleich zum offenen Beatmungssystem signifikant verringert.

Der Einfluss eines Feuchtigkeitsaustauschers auf die Elimination der Perfluorokarbonate wurde von Nugent et al. untersucht [44]. Sie kamen zu dem

Ergebnis, dass sowohl herkömmliche als auch ein eigens entwickelter fluorphiler Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher die Perfluorokarbonelimination um etwa 63% senken kann, ohne die ursprüngliche Funktion des Wärme- und Feuchtigkeitsaustauschs zu verringern. Allerdings verzichteten sie auf eine eingehende Untersuchung der Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher in Kombination mit offenen und geschlossenen Beatmungssystemen. Die initiale Reduktion der Perfluorokarbonelimination durch einen in ein offenes Beatmungssystem integrierten Feuchtigkeitsaustauscher liegt in dieser Arbeit bei 73%.

Der Einfluss eines Kohlendioxidabsorbers auf die Elimination der Perfluorokarbonate wurde wie bereits erwähnt bislang nicht untersucht. In den für diese Dissertation durchgeführten Versuchen verringerte sich die initiale Elimination bei Beatmung mit einem Kohlendioxidabsorber in einem offenen Beatmungssystem um 78%.

Eine andere Methode zur Verringerung der Elimination von Perfluorokarbonen, die zu erwähnen ist, ist der Gebrauch eines Kondensators im expiratorischen Schenkel eines Beatmungssystems. Dunster et al. stellten in ihren Untersuchungen fest, dass sich dadurch die Elimination um mehr als 60% verringern lässt [11]. Dazu kühlten sie in ihrem Versuchsmodell die Expirationsgase durch externe Wasserkühlung ab und fingen die kondensierten Perfluorokarbonate in einer Wasserfalle auf. Durch Messung ihres Volumens wurde auf die Eliminationsreduktionsrate zurückgeschlossen. Der Nachteil dieser Methode ist, dass die Perfluorokarbonate zwar recycelt werden, aber nicht automatisch im Beatmungskreislauf verbleiben, wodurch die Reinstillationsintervalle nicht reduziert werden können. Aber gerade die Reduktion dieser Intervalle ist für die intensivmedizinische Nutzung der partiellen Flüssigkeitsbeatmung mit PFC von besonderer Bedeutung.

4.2.3 Reduktion der PFC-Elimination im geschlossenen Beatmungssystem mit H&M Exchanger und Kohlendioxidabsorber

Daten zu Studien, in denen wie in dieser Dissertation die Kombination aus einem geschlossenen Beatmungssystem, Kohlendioxidabsorber und Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher untersucht wurden, liegen nicht vor. Allerdings wurde durch die Kombination dieser Komponenten auch nicht die Summation der reduzierenden Wirkung auf die Perfluorokarbonelimination erreicht und sowohl die Halbwertszeiten als auch die Eliminationsraten konnten nicht signifikant verlängert beziehungsweise verringert werden. In der klinischen Anwendung ist somit mit hoher Wahrscheinlichkeit auch kein Vorteil gegenüber der Beatmung mit einem geschlossenen Beatmungssystem zu erwarten.

4.2.4 Beatmungsdrücke und Compliance

Parallel zur Abnahme des intrapulmonalen PFC-Volumens wurde ein kontinuierlicher Anstieg der Beatmungsdrücke der Lungen beobachtet. Wie schon erwähnt, ist in mehreren Studien belegt worden, dass die partielle Flüssigkeitsbeatmung mit Perfluorokarbonen zu einer signifikanten Steigerung der Compliance der beatmeten Lungen führt. Dadurch ist es möglich, die für eine suffiziente Beatmung erforderlichen Beatmungsdrücke zu verringern, wodurch wiederum Barotraumen, die mit einer Langzeitbeatmung einhergehen können, reduziert werden könnten [10, 52].

In den Untersuchungen deuten die Anstiege der Beatmungsdrücke während der Beatmung ebenso auf eine Abnahme der Compliance bei abnehmendem intrapulmonalen Perfluorokarbonvolumen hin. Es wird deshalb vermutet, dass mit Elimination der Perfluorokarbonate die Anzahl atelektatischer Bezirke wieder zunahm und sich somit höhere Beatmungsdrücke aufbauten. Initial hohe Beatmungsdrücke bei einem Volumen von 10 ml Perfluorokarbonen, wie sie teilweise im offenen Beatmungssystem zu sehen waren, traten nur äußerst kurzzeitig über maximal fünf Atemhübe auf. Ursache dafür waren mit großer Wahrscheinlichkeit atelektatische Lungenareale, die während der ersten Be-

atmungszyklen rekrutiert wurden. Im Anschluss sanken die Drücke und stiegen erst mit abnehmender Perfluorokarbonfüllung wieder an.

4.3 Schlussfolgerungen

Es konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung eines geschlossenen Beatmungssystems gefolgt von der Verwendung eines CO₂-Absorbers und eines Wärme- und Feuchtigkeitsaustauschers der Verlust der während einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung genutzten Perfluorokarbonate signifikant gesenkt werden kann.

Unter Berücksichtigung der derzeit hohen Kosten für Perfluorokarbonate und des hohen Treibhauseffektpotentials der Perfluorokarbonate muss man der Reduktion des Perfluorokarbonverlustes unter partieller Flüssigkeitsbeatmung einen hohen Stellenwert beimessen. Darüber hinaus ist bei medizinischer Nutzung die bisher praktizierte Redosierung durch Dekonnektion der Beatmungsschläuche und Unterbrechung der Beatmung des Patienten unerwünscht und ließe sich durch Verwendung eines geschlossenen Beatmungssystems zwar nicht vermeiden, aber zumindest in seiner Häufigkeit reduzieren. Hierdurch würden die Halbwertszeiten der Perfluorokarbonate im Vergleich zu einem offenen Beatmungssystem durch den CO₂-Absorber und den Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher um den Faktor 4, durch Verwendung eines geschlossenen Systems um den Faktor 5 erhöht [63].

Um zu verdeutlichen, welchen Effekt die Reduktion der Elimination der Perfluorokarbonate auf die Häufigkeit der notwendigen Reinstillation von Perfluorokarbonen während partieller Flüssigkeitsbeatmung hat, sind die notwendigen Reinstillationszeiten für die in dieser Studie erzielten Ergebnisse graphisch in den folgenden Abbildungen 10 und 11 dargestellt. Die hierbei für eine effektive Flüssigkeitsbeatmung mindestens notwendige Menge an Perfluorokarbonen von mindestens 5 Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht ist willkürlich gewählt worden. Um dieses intrapulmonale Volumen nicht zu unterschreiten, muss nach Ablauf einer Halbwertszeit (siehe 3.2, Abbildung 7) das eliminierte Volumen an Perfluorokarbonen reinstilliert werden. Eine ideale partielle Flüssigkeits-

beatmung erfolgt ohne Elimination von Perfluorokarbonen, um somit ein gleichbleibendes therapeutisch maximal wirksames intrapulmonales Volumen an Perfluorokarbonen zu garantieren. Dies ist aber bislang nicht möglich, so dass man sich mit einer Reduktion der Reinstillationsphasen begnügen muss.

Ausgehend von einem Beatmungszeitraum von zwölf Stunden ist den im Folgenden dargestellten Graphen zu entnehmen, dass in einem offenen Beatmungssystem etwa 9 Reinstillationen notwendig sind, um zu verhindern, dass die Menge an Perfluorokarbonen unter die Hälfte des Volumens der funktionellen Residualkapazität fällt (Abbildung 12).

Im geschlossenen Beatmungssystem hingegen sind über den gleichen Zeitraum weitaus weniger Reinstillationen notwendig, um das Volumen von 5 ml Perfluorokarbonen/kg Körpergewicht nicht zu unterschreiten. In diesem System wären es nur annähernd zwei Reinstillationen, die innerhalb eines Zeitraumes von zwölf Stunden notwendig werden würden, um das therapeutisch wirksame Perfluorokarbonvolumen in den zu beatmenden Lungen aufrechtzuerhalten (Abbildung 13). Zudem verringerten sich ebenso die Kosten bei geringerem Verbrauch an Perfluorokarbonen erheblich.

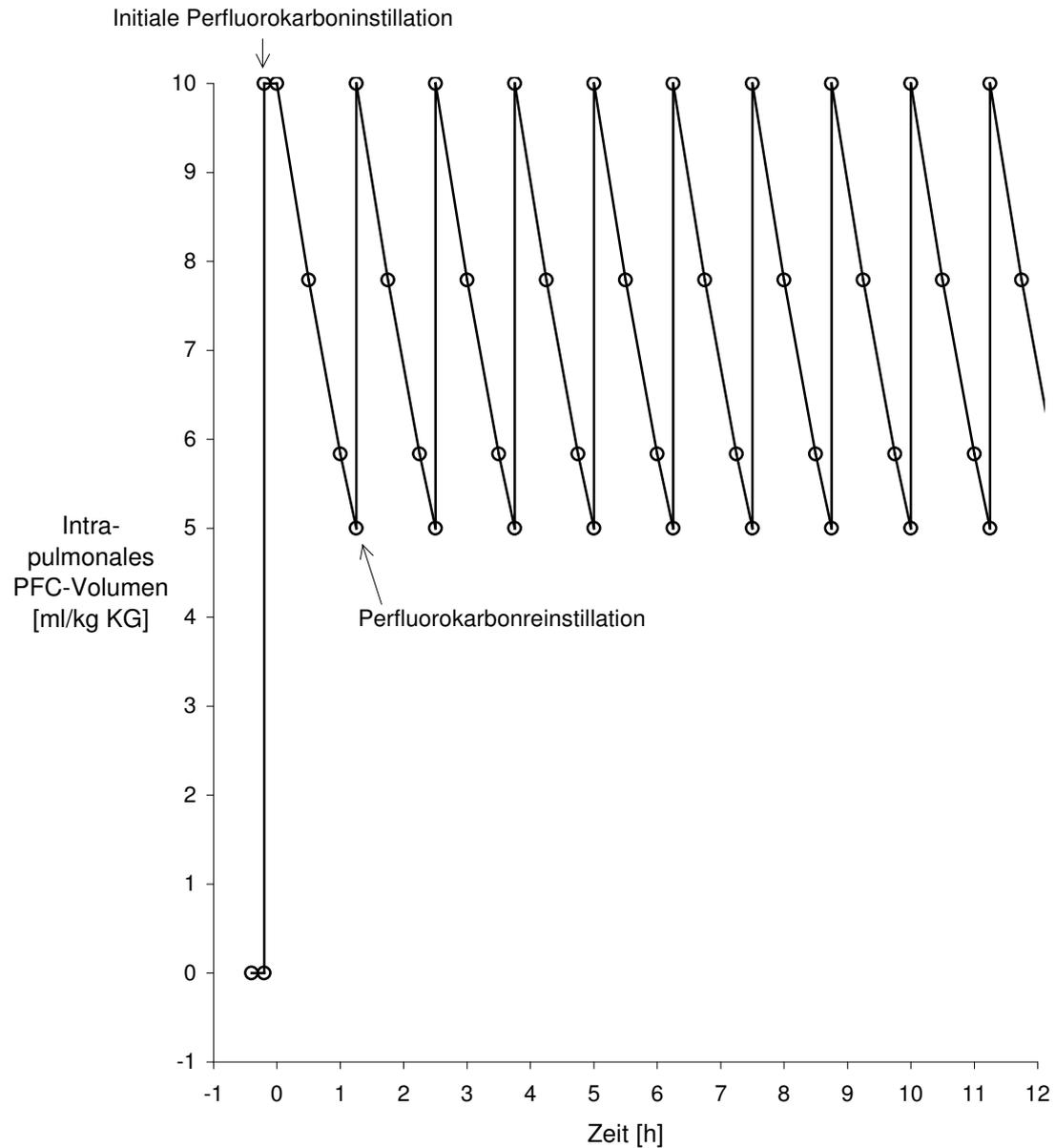


Abbildung 12: Anzahl der notwendigen Redosierungen in einem offenen Beatmungssystem innerhalb eines Zeitraumes von 12 Stunden. Damit die Menge der in der Lunge befindlichen PFC nicht unter die Hälfte des Ausgangswertes (10 ml/kg KG) sinkt, muss bei Beatmung mit einem offenen System innerhalb von 12 Stunden 9 mal redosiert werden.

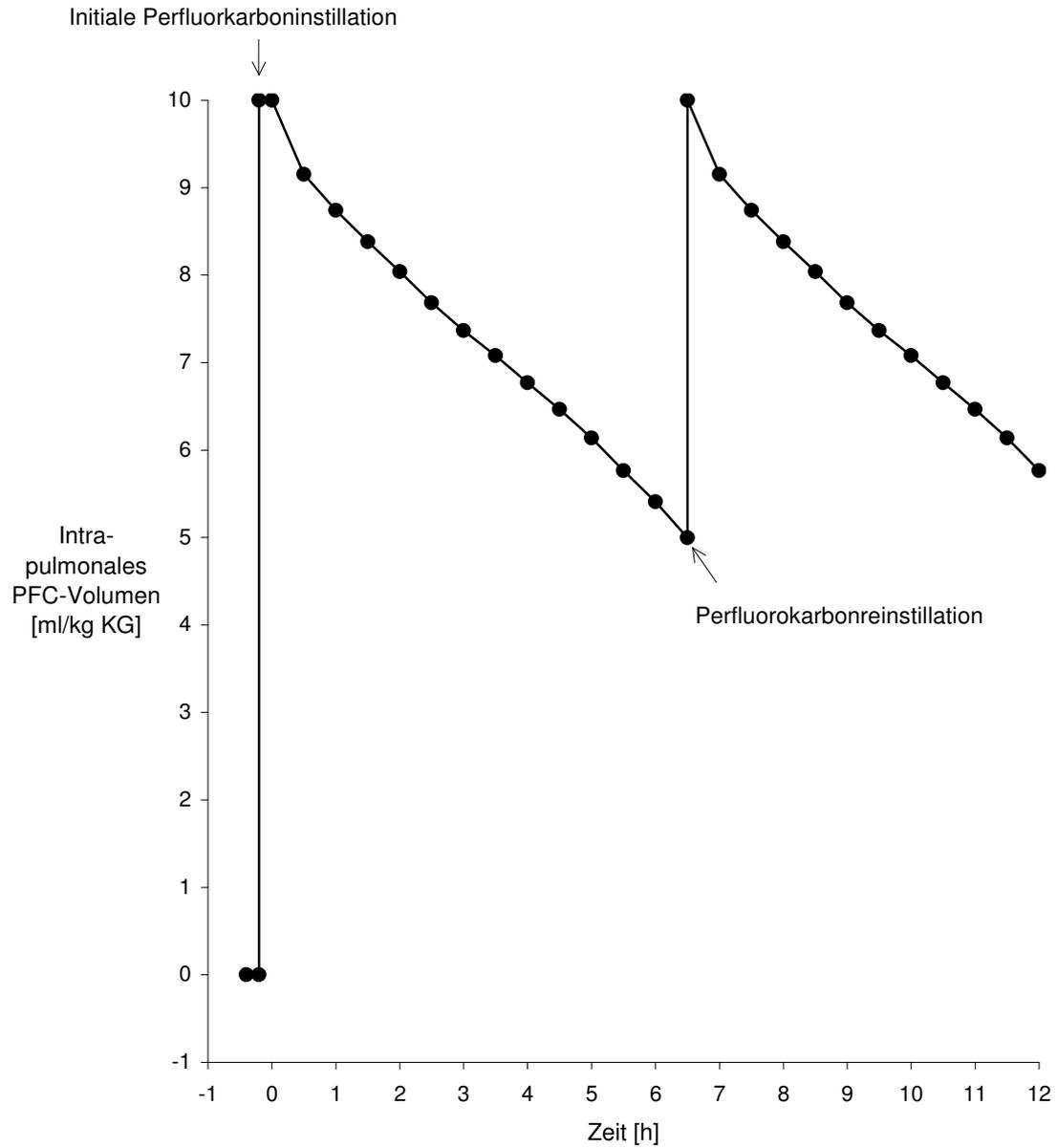


Abbildung 13: Anzahl der notwendigen Redosierungen in einem geschlossenen Beatmungssystem innerhalb eines Zeitraumes von 12 Stunden. Damit die Menge der in der Lunge befindlichen PFC nicht unter die Hälfte des Ausgangswertes (10 ml/kg KG) sinkt, muss bei Beatmung mit einem offenen System innerhalb von 12 Stunden nur 1 mal redosiert werden.

Zusammenfassung

Während einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung werden Perfluorokarbonate (PFC) in das Bronchialsystem instilliert und anschließend in Abhängigkeit von den physikochemischen Eigenschaften der PFC und den Beatmungsparametern eliminiert. Bislang wurden partielle Flüssigkeitsbeatmungen mit offenen Beatmungssystemen durchgeführt. Ziel der vorliegenden Dissertation war die Überprüfung der Hypothese, dass sich die eliminierte Perfluorokarbonmenge durch Verwendung eines geschlossenen Beatmungssystems, eines Kohlendioxidabsorbers oder eines Wärme- und Feuchtigkeitsaustauschers reduzieren ließe.

Für die Untersuchungen wurden Wistar Ratten (♂) tief anästhesiert, Trachea, Herz und Lunge en bloc reseziert und vertikal in einen Gewichtsaufnehmer eingehängt. Nach Befüllen mit 10 ml PFC/kg KG wurden die Lungen bis zur vollständigen Elimination der PFC in folgenden Versuchsgruppen beatmet:

1. In einem offenen Beatmungssystem (Halbwertszeit $t_{1/2}$: $1,2 \pm 0,07$ h)
2. In einem geschlossenen Beatmungssystem ($t_{1/2}$: 6.4 ± 0.9 h)
3. Mit einem Kohlendioxidabsorber ($t_{1/2}$: 5.0 ± 0.6 h)
4. Mit einem Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher ($t_{1/2}$: 4.5 ± 0.8 h)
5. Mit einem in ein geschlossenes Beatmungssystem integrierten CO₂-Absorber und Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher ($t_{1/2}$: 7.1 ± 0.8 h)

Zusätzlich wurden während der Beatmung kontinuierlich die auftretenden Beatmungsdrücke registriert. Dabei wurde festgestellt, dass mit abnehmendem Volumen an Perfluorokarbonen die Compliance der beatmeten Lungen signifikant anstieg.

Aus diesen Versuchen kann geschlossen werden, dass durch Verwendung eines geschlossenen Beatmungssystems und in geringerem Masse durch Ver-

wendung eines CO₂-Absorbers oder eines Wärme- und Feuchtigkeitsaustauschers die Elimination der bei partieller Flüssigkeitsbeatmung verwendeten Perfluorokarbonate signifikant verringert werden kann.

Perfluorokarbonate steigern bekanntermaßen die Compliance der beatmeten Lungen. Dadurch lässt sich der Anstieg der Beatmungsdrücke bei abnehmendem Perfluorokarbonvolumen erklären, der zu einer verminderten Compliance des Lungengewebes führt.

Literaturverzeichnis

1. ANONYMOUS 2000
3M Fluorinert™ Electronic Liquid FC-77 Product Information.
Available online at: <http://www.3m.com>, accessed 10/2004
2. ARNOLD JH
Partial liquid breathing: More questions than answers.
Critical Care Medicine 1999, 27; 2058-2060
3. BULL JL, TREDICI S, KOMORI E, BRANT DO, GROTBORG JB, HIRSCHL RB
Distribution dynamics of perfluorocarbon delivery to the lungs: an intact rabbit model.
Journal of Applied Physiology 2004, 96: 1633-1642
4. CALDERWOOD HW, RUIZ BC, THAM MK, MODELL JH, SAGA SA, HOOD CI
Residual levels and biochemical changes after ventilation with perfluorinated liquid.
Journal of Applied Physiology 1975, 39: 603-607
5. CLARK LC, GOLAN F
Survival of mammals breathing organic liquid equilibrated with oxygen at atmospheric pressure.
Science 1966, 152: 1755-1756
6. COX CA, CULLEN AB, WOLFSON MR, SHAFFER TH
Intratracheal administration of perfluorochemical-Gentamicin suspension: A comparison to intravenous administration in normal and injured lungs
Pediatric Pulmonology 2001, 32: 142-151
7. CURTIS SE, TILDEN SJ, BRADLEY WE, CAIN SM
Effect of continuous rotation on the efficacy of partial liquid (perflubron) breathing in canine acute lung injury.
Advances in Experimental Medicine and Biology 1994, 361: 449-456
8. DAVIES MW, FRASER JF
Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and respiratory distress syndrome.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2004: (4): CD003707
9. DAVIES MW, SARGENT PH
Partial liquid ventilation for the prevention of mortality and morbidity in paediatric acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2004: (2): CD003845
10. DOCTOR A, AL-KHADRA E, TAN P, WATSON KF, DIESEN DL, WORKMAN LJ, THOMPSON JE, ROSE CE, ARNOLD JH
Extended high frequency partial liquid ventilation in lung injury: Gas exchange, injury quantification and vapor loss.
Journal of Applied Physiology 2003, 95: 1248-58

11. DUNSTER KR, DAVIES MW
A novel expiratory circuit for recovery of perfluorocarbon liquid during partial liquid ventilation.
Intensive Care Medicine 2004, 30: 514-516
12. FUHRMANN BP, PACZAN PR, DEFRANCIS M
Perfluorocarbon-associated gas exchange.
Critical Care Medicine 1991, 19: 712-722
13. GATTINONI L, PESENTI A, BOMBINO M, BAGLIONI S, RIVOLTA M, ROSSI F, FUMGALLI R, MARCOLIN R, MASCHERONI D, TORRESIN A
Relationships between lung computed tomography density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure.
Anesthesiology 1988, 69: 824-832
14. GAUGER PG, PRANIKOFF T, SCHREINER RJ, MOLER FW, HIRSCHL RB
Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome.
Critical Care Medicine 1996, 24: 16-22
15. GREENSPAN JS, WOLFSON MR, RUBENSTEIN SD, SHAFFER TH
Liquid ventilation of human preterm neonates.
The Journal of Pediatrics 1990, 117: 106-11
16. GREENSPAN JS, WOLFSON MR, RUBENSTEIN SD, SHAFFER TH
Liquid ventilation of preterm baby.
Lancet 1989, 2: 1095 (letter)
17. HAEBERLE HA, NESTI F, DIETERICH HJ, GATALICA Z, GAROFALO RP
Perflubron reduces lung inflammation in respiratory syncytial virus infection by inhibiting chemokine expression and nuclear factor-kappa B activation.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2002, 165: 1433-1438
18. HARRIS SB, DARWIN MG, RUSSELL SR, O'FARRELL JM, FLETCHER M, WOLK B
Rapid (0.5 degrees C/min) minimally invasive induction of hypothermia using cold perfluorochemical lung lavage in dogs.
Resuscitation 2001, 50: 189-204
19. HIRAYAMA Y, HIRASAWA H, ODA S, SHIGA H, MATSUDA K, UENO H, NAKAMURA M
Partial liquid ventilation with FC-77 suppresses the release of lipid mediators in rat acute lung injury model.
Critical Care Medicine 2004, 32: 2085-2089
20. HIRSCHL RB, CROCE M, GORE D, WIEDEMANN H, DAVIS K, ZWISCHENBERGER J, BARTLETT RH
Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2002, 165: 781-787
21. HIRSCHL RB, PRANIKOFF T, GAUGER P, SCHREINER RJ, DECHERT R, BARTLETT RH
Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates.
Lancet 1995, 346: 1201-1202
22. HIRSCHL RB, PRANIKOFF T, WISE C, OVERBECK MC, GAUGER P, SCHREINER RJ, DECHERT R, BARTLETT RH
Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome.
The Journal of the American Medical Association 1996, 275: 383-389

23. HONG SB, KOH Y, SHIM TS, LEE SD, KIM WS, KIM DS, KIM WD, LIM CM
Physiologic characteristics of cold perfluorocarbon-induced hypothermia during partial liquid ventilation in normal rabbits.
Anesthesia and Analgesia 2002, 94: 157-162
24. JENG MJ, TREVISANUTO D, WEIS CM, FOX WW, CULLEN AB, WOLFSON MR, SHAFFER TH
Role of ventilation strategy on perfluorochemical evaporation from the lungs.
Journal of Applied Physiology 2001, 90: 1365-1372
25. JUNG R, PENDLAND SL, MARTIN SJ
Effect of perfluorooctyl bromide on bacterial growth.
Chemotherapy 2003, 49: 1-7
26. KAISERS U, KELLY KP, BUSCH T
Liquid ventilation.
British Journal of Anaesthesia 2003, 91: 143-151
27. KAWAMAE K, PRISTINE G, CHIUMELLO D, TREMBLAY LN, SLUTSKY AS
Partial liquid ventilation decreases serum tumor necrosis factor-alpha concentration in a rat acid aspiration lung injury model.
Critical Care Medicine 2000, 28: 479-483
28. KIRMSE M, FUJINO Y, HESS D, KACMAREK RM
Positive end-expiratory pressure improves gas exchange and pulmonary mechanics during partial liquid ventilation.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1998, 158: 1550-1556
29. KOPP R, KUHLEN R, MAX M, ROSSAINT R
Evidenzbasierte Medizin des akuten Lungenversagens.
Anaesthesist 2003, 52: 195-203
30. Kuraki T, Ishibashi M, Takayama M, Shiraishi M, Yoshida M
A Novel Oral Neutrophil Elastase Inhibitor (ONO-6818) Inhibits Human Neutrophil Elastase-induced Emphysema in Rats.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2002, 166: 496-500
31. KYLSTRA KP, TISSING MO, VAN DER MAEN A, DE GRAAF RP
Of mice as fish.
American Society for Artificial Internal Organs 1962, 8: 378-383
32. LEACH CL, GREENSPAN JS, RUBENSTEIN SD, SHAFFER TH, WOLFSON MR, JACKSON JC, DELEMOS R, FUHRMAN BP
Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group.
New England Journal of Medicine 1996, 335: 761-767
33. LEACH CL, HOLM B, MORIN FC 3RD, FUHRMAN BP, PAPO MC, STEINHORN D, HERNAN LJ
Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: efficacy and compatibility with exogenous surfactant.
The Journal of Pediatrics 1995, 126: 412-20
34. LOER SA, KINDGEN-MILLES D, TARNOW J
Partial liquid ventilation: effects of liquid volume and ventilatory settings on perfluorocarbon evaporation.
The European Respiratory Journal 2002, 20: 1499-1504

35. LOER SA, SCHEEREN TWL, TARNOW J
How much oxygen does the human lung consume?
Anesthesiology 1997, 86: 532-537
36. LOER SA, SCHWARTE LA, PAKULLA MA, PICKER O, SCHEEREN TWL
Partial liquid ventilation: effects of positive end-expiratory pressure on perfluorocarbon evaporation from the lungs of anesthetized dogs.
Intensive Care Medicine 2003, 29: 467-470
37. LOER SA, TARNOW J
Partial liquid ventilation reduces fluid filtration of isolated rabbit lungs with acute hydrochloric acid-induced edema.
Anesthesiology 2001, 94: 1045-1049
38. MAZZONI M, NUGENT L, KLEIN D, HOFFMAN J, SEKINS KM, FLAIM SF
Dose monitoring in partial liquid ventilation by infrared measurement of expired perfluorchemicals.
Biomedical Instrumentation & Technology 1999, 33: 356-364
39. Merritt TH, Heldt GP
Partial Liquid Ventilation - The Future is Now.
The New England Journal of Medicine 1996, 335; 814-815
40. MERZ U, KLOSTERHALFEN B, HAUSLER M, KELLINGHAUS M, PESCHGENS T, HORNCHEN H
Partial liquid ventilation reduces release of leukotriene B4 and interleukin-6 in bronchoalveolar lavage in surfactant-depleted newborn pigs.
Pediatric Research 2002, 51: 183-189
41. MIKAWA K, NISHINA K, TAKAO Y, OBARA H
Efficacy of partial liquid ventilation in improving acute lung injury induced by intratracheal acidified infant formula: Determination of optimal dose and positive end-expiratory pressure level.
Critical Care Medicine 2004, 32: 209-216
42. NAKAMURA T, TAMURA M
Partial liquid ventilation with low dose of perflubron and a low stretch ventilation strategy improves oxygenation in a rabbit model of surfactant depletion.
Biology of the Neonate 2002, 82: 66-69
43. NESTI FD, FUHRMAN BP, STEINHORN DM, PAPO MC, HERNAN LJ, DUFFY LC, FISHER JE, LEACH CL, PACZAN PR, BURAK BA
Perfluorocarbon-associated gas exchange in gastric aspiration.
Critical Care Medicine 1994, 22: 1445-1452
44. NUGENT LJ, MAZZONI MC, FLAIM SF, HOFFMAN JK, SEKINS KM
Dose maintenance for partial liquid ventilation: Passive heat-and-moisture exchangers.
Biomedical Instrumentation & Technology 1999, 33: 365-372
45. PAKULLA MA, SEIDEL D, OBAL D, LOER SA.
Hydrochloric acid-induced lung injury: effects of early partial liquid ventilation on survival rate, gas exchange, and pulmonary neutrophil accumulation.
Intensive Care Medicine 2004, 30: 2110-2119
46. PARBROOK GD, DVIS PD, PARBROOK EO
Basic physics and Measurement in anaesthesia.
Butterworth Heinemann, 3rd Edition, Chapter 12: 146-156

47. PHILIPS CM, WEIS C, FOX WW, WOLFSON M, SHAFFER TH
On-line techniques for perfluorchemical vapor sampling and measurement.
Biomedical Instrumentation & Technology 1999, 33: 348-355
48. PRANIKOFF T, GAUGER PG, HIRSCHL RB
Partial liquid ventilation in newborn patients with congenital diaphragmatic hernia.
Journal of Pediatric Surgery 1996, 31: 613-618
49. PROQUITTE H, RUDIGER M, WAUER RR, SCHMALISCH G
Breathing gas perfluorocarbon measurements using an absorber filled with zeolites.
British Journal of Anaesthesia 2003, 91: 736-738
50. QUINTEL M, HIRSCHL RB, ROTH H, LOOSE R, VAN ACKERN K
Computer tomographic assessment of perfluorocarbon and gas distribution during partial liquid ventilation for acute respiratory failure.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1998, 158: 249-255
51. REICKERT C, PRANIKOFF T, OVERBECK M, KAZEROONI E, MASSEY K, BARTLETT R, HIRSCHL R
The pulmonary and systemic distribution and elimination of perflubron from adult patients treated with partial liquid ventilation.
Chest 2001, 11: 515-522
52. REICKERT CA, RICH PB, CROTTI S, MAHLER SA, AWAD SS, LYNCH WR, JOHNSON KJ, HIRSCHL RB
Partial liquid ventilation and positive end-expiratory pressure reduce ventilator-induced lung injury in an ovine model of acute respiratory failure.
Critical Care Medicine 2002, 30: 182-189
53. REZAIGUIA_DELCLAUX S, YANG K, STEPHAN F, LEMAIRE F, MEIGNAN M, HARF A, DUVALDESTIN P, DELCLAUX C
Effect of partial liquid ventilation on bacterial clearance during *Pseudomonas aeruginosa*-induced lung injury in rats.
Intensive Care Medicine 2003, 29: 1151-1156
54. RÖDL S, URLESBERGER B, KNEZ I, DACAR D, ZOBEL G
Partial Liquid Ventilation Versus Conventional Mechanical Ventilation with High PEEP and Moderate Tidal Volume in Acute Respiratory Failure in Piglets.
Pediatric Research 2002, 52: 225-232
55. Rubio ML, Sánchez-Cifuentes MV, Peces-Barba G, Verbanck S, Paiva M, Mangado NG
Intrapulmonary Gas Mixing in Panacinar- and Centracinar-Induced Emphysema in Rats.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1998, 157; 237-245
56. RÜDIGER M, SOME M, JARSTRAND C, CALKOVSKA A, LINDERHOLM B, ROBERTSON B, HERTING E
Influence of Partial Liquid Ventilation on Bacterial Growth and Alveolar Expansion in Newborn Rabbits with Group B-Streptococcal Pneumonia
Pediatric Research 2003, 54: 808-813
57. SCHRADER B, WESTENSKOW D, KOFOED S, DURST K, ORR J, FLANAGAN C, MAZZONI M, HOFMAN J, SEKINS M
A closed rebreathing system for dose maintenance during partial liquid ventilation.
Biomedical Instrumentation & Technology 1999, 33: 373-382

58. SHAFFER TH, FOUST R 3RD, WOLFSON MR, MILLER TF JR.
Analysis of perfluorochemical elimination from the respiratory system.
Journal of Applied Physiology 1997, 83: 1033-1040
59. TREVISANUTO D, JENG MJ, WEIS CM, FOX WW, WOLFSON MR, SHAFFER TH
Positive end-expiratory pressure modulates perfluorochemical evaporation from the lungs.
Biology of the Neonate 2003, 84: 53-58
60. VERBRUGGE S, GOMMERS D, LACHMANN B
Liquid lung ventilation as an alternative ventilatory support.
Current Opinion on Anaesthesiology 1995, 8: 551-556
61. VON DER HARDT K, KANDLER MA, FINK L, SCHOOF E, DOTSCH J, BOHLE RM, RASCHER W
Laser-assisted microdissection and real-time PCR detect anti-inflammatory effect of perfluorocarbon.
American Journal of Physiology. Lung Cellular And Molecular Physiology 2003, 285: L55-62
62. WEIS CM, FOX WW, PHILIPS CM, WOLFSON MR, SHAFFER TH
Perfluorochemical elimination from the lungs: effect of initial dose.
Pediatric Pulmonology 2000, 30: 324-329
63. WILMS CT, SCHOBEL P, KALB R, LOER SA
Partial liquid ventilation: effects of closed breathing systems, heat- and moisture-exchangers and sodalime absorbers on perfluorocarbon evaporation.
European Journal of Anaesthesiology 2006, 23: 31-35
64. WOLFSON MR, KECHNER NE, ROACHE RF, DECHADAREVIAN J-P, FRISS HE, RUBENSTEIN SD, SHAFFER TH
Perfluorochemical rescue after surfactant treatment: effect of perflubron dose and ventilatory frequency.
Journal of Applied Physiology 1998, 84: 624-640
65. YANG SS, JENG MJ, MCSHANE R, CHEN CY, WOLFSON MR, SHAFFER TH
Cold perfluorochemical-induced hypothermia protects lung integrity in normal rabbits.
Biology of the Neonate 2005, 87: 60-65
66. ZELINKA MA, WOLFSON MR, CALLIGARO I, RUBENSTEIN SD, GREENSPAN JS, SHAFFER TH
A comparison of intratracheal and intravenous administration of gentamicin during liquid ventilation.
European Journal of Pediatrics 1997, 156: 401-404
67. ZHU G, SHAFFER TH, WOLFSON MR
Continuous tracheal gas insufflation during partial liquid ventilation in juvenile rabbits with acute lung injury.
Journal of Applied Physiology 2004, 96: 1415-1424
68. ZOBEL G, RODL S, URLESBERGER B, DACAR D, TRAJNER U, TRANTINA A
The effect of positive end-expiratory pressure during partial liquid ventilation in acute lung injury in piglets.
Critical Care Medicine 1999, 27: 1934-1939

69. Abbildung 1:
www.isc.temple.edu/physiology/research/Liquid/Ventilation/LiquidVentilationLabGroup.htm, accessed 11/2004
70. Abbildung 3:
Hudson Zubehör Katalog 1/2004
71. Abbildung 4:
www.draeger-medical.com/MT/internet/AT/de/CareAreas/ORAnesthesia/AnesthesiaWorkstations/AccessoriesForAnesthesia/Draegersorb/pd_sorb.jsp, accessed 06/2005

Lebenslauf

Name: Christian Timm Wilms

Adresse: Schirmerstraße 51
40211 Düsseldorf
Deutschland

Geburtsdatum und -ort: 03.06.1978 in Düsseldorf

Eltern: Dr. med. dent. Klaus Wilms
Eve Wilms, geb. Mors, Lehrerin

Familienstand: Ledig

Nationalität: Deutsch

Bildungsweg: 1988 – 1997
Gymnasium Hermann-Josef-Kolleg Steinfeld/Eifel,
Abitur

06/1997 – 07/1998
Zivildienst an der Schule für Geistigbehinderte
(Sonderschule) Kolkrabenweg, Köln-Bocklemünd

10/1998 – 11/2004
Studium der Humanmedizin an der Heinrich-
Heine-Universität zu Düsseldorf

Seit 10/2004
Studium der Zahnmedizin an der Ruprecht-Karls-
Universität zu Heidelberg

Pflegepraktikum: Klinik für Allgemeinchirurgie der Martin-Luther-
Universität Halle a. d. Saale und Kliniken der
Landeshauptstadt Düsseldorf, Krankenhaus
Gerresheim, Gefäßchirurgie

Famulaturen: 09/2001-10/2001
Internistische Hausarztpraxis, Neuss

08/2002 – 10/2002
Internistische Notaufnahme und Mund-, Kiefer- &
Gesichtschirurgie des Groote Schuur Hospital,
Kapstadt, Südafrika

02/2004 – 04/2004
Chirurgische Praxis Halle a. d. Saale

Praktisches Jahr: 10/2003 – 10/2004
1. Tertial:
Allgemein- und Viszeralchirurgie (Herr Prof. Dr. P.
Goretzki), Unfallchirurgie (Herr Dr. H. Hermichen),

Lukas Krankenhaus Neuss

2. Tertial:

Innere Medizin (Herr Dr. C. Hess), absolviert im
Bezirksspital Affoltern a. Albis, Kanton Zürich, Schweiz

3. Tertial:

Wahlfach HNO (Herr Prof. Dr. H.-J. Schultz-Coulon),
Lukas Krankenhaus Neuss

Examen:

11/2004

3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Neuss

Approbation:

Erteilt durch die Bezirksregierung Düsseldorf am 08.
Dezember 2004

**Medizinische Tätigkeiten
während des Studiums:**

10/2000 – 02/2001

Tutor im vorklinischen Präparationskurs im
Anatomischen Institut der Heinrich-Heine Universität,
Düsseldorf

11/2000 – 10/2002

Pflegehilfskraft in verschiedenen Kliniken des
Universitätsklinikums der Universität Düsseldorf

11/2001 – 07/2003

Studentische Aushilfe in der Gemeinschaftspraxis
Königsallee für Orthopädie, Neurochirurgie und
Radiologie, Düsseldorf

10/2003 – 09/2004

Studentische Aushilfe in der Häuslichen Krankenpflege
(HKP) in Düsseldorf

Ärztliche Tätigkeit:

08/2007 – 10/2007

Assistenzarzt in der Klinik für Allgemein- & Viszeral-
chirurgie des Lutherkrankenhauses Essen, Chefarzt
Herr Prof. Dr. J. Schmidt

Düsseldorf, den 07. Dezember 2007

Christian T. Wilms

Veröffentlichungen

Originalarbeiten

Wilms CT, Schober P, Kalb R, Loer SA
Partial liquid ventilation: effects of closed breathing systems, heat- and moisture-exchangers and sodalime absorbers on perfluorocarbon evaporation. European Journal of Anaesthesiology 2006, 23: 31-35

Vorträge/Poster

Christian T. Wilms, Patrick Schober, Robert Kalb, Stephan A. Loer
Pulmonale Perfluorokarbon-Elimination in offenen und geschlossenen Beatmungssystem
Deutscher Anästhesiecongress (DAC) 2005

Perfluorokarbonelimination während partieller Flüssigkeitsbeatmung isolierter Rattenlungen in offenen und geschlossenen Beatmungssystemen

Während einer partiellen Flüssigkeitsbeatmung werden Perfluorokarbonate (PFC) in das Bronchialsystem instilliert und anschließend in Abhängigkeit von den physikochemischen Eigenschaften der PFC und den Beatmungsparametern eliminiert. Bislang wurden partielle Flüssigkeitsbeatmungen mit offenen Beatmungssystemen durchgeführt. Ziel der vorliegenden Dissertation war die Überprüfung der Hypothese, dass sich die eliminierte Perfluorokarbonmenge durch Verwendung eines geschlossenen Beatmungssystems, eines Kohlendioxidabsorbers oder eines Wärme- und Feuchtigkeitsaustauschers reduzieren ließe.

Für die Untersuchungen wurden Wistar Ratten (δ) tief anästhesiert, Trachea, Herz und Lunge en bloc reseziert und vertikal in einen Gewichtsaufnehmer eingehängt. Nach Befüllen mit 10 ml PFC/kg KG wurden die Lungen bis zur vollständigen Elimination der PFC in folgenden Versuchsgruppen beatmet:

1. In einem offenen Beatmungssystem (Halbwertszeit $t_{1/2}$: $1,2 \pm 0,07$ h)
2. In einem geschlossenen Beatmungssystem ($t_{1/2}$: $6,4 \pm 0,9$ h)
3. Mit einem Kohlendioxidabsorber ($t_{1/2}$: $5,0 \pm 0,6$ h)
4. Mit einem Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher ($t_{1/2}$: $4,5 \pm 0,8$ h)
5. Mit einem in ein geschlossenes Beatmungssystem integrierten CO_2 -Absorber und Wärme- und Feuchtigkeitsaustauscher ($t_{1/2}$: $7,1 \pm 0,8$ h)

Zusätzlich wurden während der Beatmung kontinuierlich die auftretenden Beatmungsdrücke registriert. Dabei wurde festgestellt, dass mit abnehmendem Volumen an Perfluorokarbonen die Compliance der beatmeten Lungen signifikant anstieg.

Aus diesen Versuchen kann geschlossen werden, dass durch Verwendung eines geschlossenen Beatmungssystems und in geringerem Masse durch Verwendung eines CO_2 -Absorbers oder eines Wärme- und Feuchtigkeitsaustauschers die Elimination der bei partieller Flüssigkeitsbeatmung verwendeten Perfluorokarbonate signifikant verringert werden kann.

Perfluorokarbonate steigern bekanntermaßen die Compliance der beatmeten Lungen. Dadurch lässt sich der Anstieg der Beatmungsdrücke bei abnehmendem Perfluorokarbonvolumen erklären, der zu einer verminderten Compliance des Lungengewebes führt.



Prof. Dr. med. Stephan A. Loer, M. Sc.

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorgelegte Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Die Arbeit wurde bisher noch von keiner medizinischen Fakultät abgelehnt.

Ich bin mir darüber klar, dass der Bruch der obigen Eidesstattlichen Versicherung in jedem Fall zur Folge hat, dass die Fakultät die Promotion widerruft.

Düsseldorf, den 03. Juni 2007

Christian T. Wilms

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Stephan A. Loer. möchte ich für die Überlassung des Themas, für seine Ratschläge zu den experimentellen Untersuchungen und die Korrektur dieser Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen. Zudem danke ich auch für die Möglichkeit, die Ergebnisse dieser Arbeit auf dem Deutschen Anästhesistenkongress 2005 in München vorgestellt haben zu dürfen und die Arbeit im European Journal of Anaesthesiology publiziert haben zu können.

Herrn Dr. med. Patrick Schober danke ich für die praktische Unterstützung im Labor und die gute, entspannte und humorvolle Zusammenarbeit und das Gegenlesen zahlreicher Entwürfe zu dieser Arbeit. Selbstverständlich ebenso für das Erarbeiten des Abstracts und des Posters für den DAC 2005.

Herrn Professor Dr. med. Benedikt Pannen aus der Klinik für Anästhesiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Frau Dr. med. dent. Silvia Grdić möchte ich besonders danken, da sie erheblichen Anteil an den Vorschlägen und Verbesserungen, die sukzessive in diese Dissertation eingeflossen sind, gehabt hat. Außerdem danke ich Ihr vielfmals für die Unterstützung sowohl während meines Medizin- als auch meines Zahnmedizinstudiums.

Zu letzt möchte ich natürlich meiner Familie danken, die neben dem Verständnis für meine Entscheidung für die zwei zusammen fast ein Jahrzehnt dauernden Studiengänge Human- und Zahnmedizin es nie an Unterstützung in jeglicher Weise hat mangeln lassen.